



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ

BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A KOMUNIKAČNÍCH
TECHNOLOGIÍ

ÚSTAV BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

FACULTY OF ELECTRICAL ENGINEERING AND COMMUNICATION
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL ENGINEERING

FANTOMOVÝ PŘÍPRAVEK PRO PERFUSNÍ ZOBRAZOVÁNÍ

PHANTOM MODEL FOR PERFUSION IMAGING

DIPLOMOVÁ PRÁCE
DIPLOMA THESIS

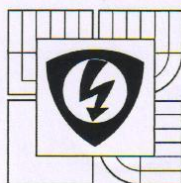
AUTOR PRÁCE
AUTHOR

Bc. MICHAELA BOROVIČKOVÁ

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

Ing. MARTIN MÉZL

BRNO 2012



VYSOKÉ UČENÍ
TECHNICKÉ V BRNĚ

Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií

Ústav biomedicínského inženýrství

Diplomová práce

magisterský navazující studijní obor
Biomedicínské inženýrství a bioinformatika

Student: Bc. Michaela Borovičková

Ročník: 2

ID: 106161

Akademický rok: 2011/12

NÁZEV TÉMATU:

Fantomový přípravek pro perfusní zobrazování

POKYNY PRO VYPRACOVÁNÍ:

1) Seznamte se s principy dilučních metod a popište využití těchto metod při perfusním zobrazování. 2) Navrhněte laboratorní přípravek, který bude sloužit k měření průtoku diluční metodou s využitím optického snímání distribuce barviva. Scéna bude snímána webkamerou. 3) V programovém prostředí Matlab vytvořte funkce (skripty), které budou obsluhovat webkameru a umožňovat nastavení akvizice. Součástí tohoto programu bude kalibrace a převod videa na koncentrační křivky. 4) Pomocí dilučních metod odhadněte parametry modelu - střední dobu průchodu a průtok. Podle pokynů vedoucího práce zvolte vhodné metody pro výpočet těchto parametrů. 5) Popište uvedenou úlohu s využitím kompartmentových modelů a srovnajte s výstupy získanými pomocí dilučních metod. Vypracujte návod laboratorního cvičení dle pokynů vedoucího. 6) Srovnajte jednotlivé metody z hlediska správnosti odhadnutých parametrů a možného využití výsledků pro modelování ultrazvukového perfusního zobrazování.

DOPORUČENÁ LITERATURA:

- [1] STROUTHOS, C. et al. Indicator Dilution Models for the Quantification of Microvascular Blood Flow With Bolus Administration of Ultrasound Contrast Agent. IEEE T Ultrasound Ferromagnetics, 2010, 57, 6, s. 1296-1310.
[2] CARSON, E., COBELLI, C. Modelling Methodology For Physiology and Medicine. San Diego: Academic Press, 2001. 421 s. ISBN 0-12-160245-1

Termín zadání: 6.2.2012

Termín odevzdání: 18.5.2012

Vedoucí práce: Ing. Martin Mězl

Konzultanti diplomové práce:


prof. Ing. Ivo Provazník, Ph.D.
předseda oborové rady

UPOZORNĚNÍ:

Autor diplomové práce nesmí při vytváření diplomové práce porušit autorská práva třetích osob, zejména nesmí zasahovat nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a musí si být plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících autorského zákona č. 121/2000 Sb., včetně možných trestněprávních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé, hlavy VI. díl 4 Trestního zákoníku č. 40/2009 Sb.

Bibliografická citace mé práce:

BOROVÍČKOVÁ, M. *Fantomový přípravek pro perfusní zobrazování*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta elektrotechniky a komunikačních technologií, 2012. 59 s. Vedoucí diplomové práce Ing. Martin Mézl.

Abstrakt

Tato práce je zaměřena na problematiku týkající se perfuzní analýzy. Cílem této práce je provést experimentální měření na fantomovém přípravku a následně vyhodnotit perfuzní křivky, díky nimž lze poté odhadnout perfuzní parametry, které udávají důležité informace o průtoku určitou sledovanou oblastí. Veškeré procesy spojené se stanovováním a vyhodnocováním jsou prováděny v programovém prostředí Matlab. Výstupem práce je systém, který uvádí čtenáře do problematiky perfuzní analýzy a umožňuje mu pochopit a poznat, jak probíhá perfuzní analýza, jaké nároky jsou kladeny na její hodnocení a co je výsledkem takové analýzy.

Klíčová slova

Perfuze, perfuzní zobrazování, koncentrační křivka, matematický model, kompartmentová analýza, proložení dat, optimalizace funkce

Abstract

This work focuses on issues relating to the perfusion analysis. The aim of this work is to perform experimental measurements of the phantom and then evaluate the perfusion curves. These curves are used to estimation of perfusion hemodynamic parameters, which indicates important information about monitoring area. All processes associated with the designation and evaluation are performed in a program named Matlab. The output of work is a system that provides the reader into the problem of perfusion analysis and allows him to understand and know what is the meaning of analysis, what demands are placed on the evaluation and what is the result of this perfusion analysis.

Key words

Perfusion, perfusion imaging, time-intensity curve, mathematical model, compartmental analysis, data fitting, optimization

Poděkování

Chtěla bych tímto poděkovat svému vedoucímu diplomové práce Ing. Martinu Mězlovi za připomínky, cenné rady, odbornou pomoc a také za ochotu při konzultacích a hlavně za pevné nervy.

Obsah

| | |
|---|----|
| Seznam obrázků | 8 |
| Seznam tabulek | 10 |
| Úvod | 11 |
| 1. Perfuzní zobrazování..... | 12 |
| 1.1 Biofyzika cévního řečiště | 12 |
| 1.2 Ultrazvukové perfuzní zobrazování..... | 14 |
| 1.3 Perfuzní zobrazování pomocí výpočetní tomografie..... | 15 |
| 1.4 Perfuzní zobrazování pomocí SPECT a PET | 16 |
| 2. Diluční metody..... | 19 |
| 2.1. Druhy dilučních metod | 19 |
| 2.1.1 <i>Metoda s nepřerušovanou infuzí</i> | 20 |
| 2.1.2. <i>Metoda s rychlou infuzí</i> | 21 |
| 2.1.3. <i>Barvivová diluční metoda</i> | 22 |
| 2.1.4. <i>Termodiluční metoda</i> | 22 |
| 3. Modely v perfuzním zobrazování | 23 |
| 3.1. Matematický model | 23 |
| 3.1.1 <i>Log-normální funkce</i> | 24 |
| 3.1.2 <i>Gamma funkce</i> | 26 |
| 3.2 Fyzikální model – kompartmentová analýza..... | 28 |
| 3.2.1 <i>Jednokompartmentové modely</i> | 31 |
| 3.2.2 <i>Vícekompartmentové modely</i> | 32 |
| 3.2.3 <i>Popis kompartmentů pomocí konvoluce</i> | 34 |

| | | |
|-------|--|----|
| 3.2.4 | <i>LDRW model</i> | 36 |
| 4. | Fantomový přípravek pro měření koncentračních křivek | 39 |
| 4.1 | Program pro stanovení koncentračních křivek | 41 |
| 4.1.1 | <i>Image acquisition toolbox</i> | 41 |
| 4.1.2 | <i>Program na výpočet křivek</i> | 43 |
| 4.1.3 | <i>Úprava křivek do charakteristického tvaru</i> | 44 |
| 4.2 | Vyhodnocení křivek pro další operace | 46 |
| 5. | Analýza naměřených dat | 48 |
| 5.1 | Obecný popis procesu optimalizace | 48 |
| 5.2 | Aproximace dat v Matlabu | 49 |
| 5.3 | Vyhodnocení aproximovaných dat | 51 |
| 5.3.1 | <i>Odhad perfuzních parametrů MTT a TTP</i> | 53 |
| 6. | Závěr | 56 |
| | Seznam literatury..... | 57 |

Seznam obrázků

| | | |
|------------|---|----|
| Obrázek 1 | Diluční metoda s rychlou infuzí | 21 |
| Obrázek 2 | Graf znázorňující průběh log-normální funkce pro zadané parametry..... | 26 |
| Obrázek 4 | Graf znázorňující průběh gamma funkce pro zadané parametry | 28 |
| Obrázek 5 | Blokové schéma jednokompartmentového modelu..... | 31 |
| Obrázek 6 | Blokové schéma dvoukompartmentového modelu znázorňující systém trávicího traktu a krevního oběhu..... | 33 |
| Obrázek 7 | Blokové schéma dvoukompartmentového modelu s rozdělením na krevní oběh a tkáň | 33 |
| Obrázek 8 | Blokové schéma průtoku krve přes kompartmenty popsaného pomocí konvoluce | 35 |
| Obrázek 9 | Schéma LDRW modelu | 36 |
| Obrázek 10 | Soustava komponentů pro měření diluční křivky | 39 |
| Obrázek 11 | Webkamera Microsoft LifeCam Studio určená pro snímání scény..... | 40 |
| Obrázek 12 | Image acquisition toolbox menu v prostředí Matlab | 41 |
| Obrázek 13 | Uživatelské GUI rozhraní pro výpočet křivek | 43 |
| Obrázek 14 | Graf znázorňující průběh intenzity jasu v závislosti na čase – výsledná křivka... | 44 |
| Obrázek 15 | Graf zobrazující původní neupravené průběhy jednotlivých barevných kanálů .. | 45 |
| Obrázek 16 | Blokové schéma pro úpravy křivek | 45 |
| Obrázek 17 | Graf znázorňující jednotlivé průběhy zeleného kanálu pořízené v první sérii měření..... | 46 |
| Obrázek 18 | Graf znázorňující jednotlivé průběhy zeleného kanálu pořízené ve druhé sérii měření..... | 47 |
| Obrázek 19 | Graf znázorňující proložení dat pomocí log-normálního modelu | 52 |
| Obrázek 20 | Graf znázorňující proložení dat pomocí gamma modelu..... | 52 |
| Obrázek 21 | Graf znázorňující proložení dat pomocí LDRW modelu..... | 53 |

Obrázek 22 Graf znázorňující proložení dat modelem log-normálním, gamma a LDRW 53

Seznam tabulek

| | |
|--|----|
| Tabulka 1 Vypočítané perfuzní parametry MTT a TTP pro jednotlivé křivky..... | 54 |
| Tabulka 2 Teoretické hodnoty parametru MTT | 54 |

Úvod

Perfuze je odborný výraz pro průtok tekutiny určitým prostředím. V medicíně mluvíme o průtoku krve v cévním řečišti lidského těla. Krev plní důležitou roli v organismu. Mezi její hlavní funkce patří přívod živin a kyslíku ke tkáním a odvod zplodin a oxidu uhličitého ze tkání. Při špatné nebo nedostatečné perfuzi je tato funkce krve narušena, tím pádem může dojít k poškození tkáně a následným závažným zdravotním komplikacím až život ohrožujících. Popis nejen tohoto rozvětveného cévního ale i celkového biologického systému je poměrně složitý. Perfuzní zobrazování nám pomáhá zmíněnou složitost systému odhalit. Cílem perfuzních zobrazovacích metod je zachytit a určit vztahy mezi anatomii sledovaného orgánu a jeho funkčním projevem. Vše vychází ze stanovení míry prokrvení, což se děje na základě sledování průběhu koncentrace kontrastní látky v závislosti na čase v krevním řečišti. Díky perfuzní analýze získáme určité parametry o sledované oblasti, které informují o změnách krevního průtoku v organismu. Tento princip je v současné době využíván zejména u diagnostiky onkologických onemocnění. Parametry sledované oblasti lze přímo stanovit obtížně, a proto se využívá pro jejich aproximaci matematických a fyzikálních modelů.

Část diplomové práce se věnuje popisu hlavních zobrazovacích modalit sloužících pro perfuzní zobrazování. Dále jsou v teoretické části rozebrány principy dilučních metod, které jsou určeny pro měření perfuze a jejichž výsledkem jsou koncentrační křivky. Tyto křivky jsou aproximovány pomocí modelů uvedených a podrobně rozepsaných v navazující kapitole.

Druhá část práce se zabývá již praktickými úlohami, kde je hlavním cílem odhadnout perfuzní parametry. Bude proveden experiment na fantomovém přípravku, jenž slouží k měření průtoku diluční metodou. Naměřené hodnoty budou zpracovány tak, aby mohly být aproximovány matematickými modely. Celková analýza a vyhodnocení dat bude realizována funkcemi v programovém prostředí Matlab a výsledkem bude odhad perfuzních parametrů.

1. Perfuzní zobrazování

Perfuzní zobrazování se zabývá zobrazením průtoku (obvykle krve) určitým sledovaným místem. Metody perfuzního zobrazování jsou založeny na analýze časových průběhů koncentrace specifických látek v lidském organismu. Jedná se o velmi důležitou diagnostickou metodu, díky níž jsme schopni zabránit takovým stavům, které by vedly k poškození důležitých orgánů jako je srdce nebo mozek kvůli nedostatečnému nebo špatnému prokrvení. Perfuzní zobrazování se provádí pomocí modalit jako je ultrasonografie, magnetická rezonance, výpočetní tomografie (CT) nebo nukleární medicína. [2][8]

1.1 Biofyzika cévního řečiště

Průtok krve můžeme demonstrovat na nejjednodušším útvaru, který tvoří základní jednotku. Jedná se o cylindrický úsek cévy, jehož délka a poloměr je označen symboly l a r . Proudění krve v cévách se dělí na laminární a turbulentní. Laminární proudění si lze představit tak, že všechny krevní částice se pohybují různou rychlostí rovnoběžně s osou cévy. Naopak turbulentní proudění je způsobeno dosažením jistých kritických podmínek, kdy se začínají tvořit víry, a je doprovázeno zvukovými jevy. Tendence tvoření vírů je tím větší, čím je větší střední rychlost proudění v_{st} , poloměr cévy r (zjednodušeně trubice) a hustota kapaliny ρ . Turbulence však klesá s dynamickou viskozitou kapaliny η . Pravděpodobnost vzniku turbulentního proudění se vyjadřuje pomocí Reynoldsova čísla:

$$R_e = \frac{v_{st} \rho r}{\eta}. \quad (1.1)$$

Reynoldsovo číslo je bezrozměrné, a pokud překročí číselná hodnota kritickou velikost (1000), tak se laminární proudění změní právě v turbulentní. Z Reynoldsova vztahu lze vyjádřit odpovídající střední kritickou rychlost v_{stk} :

$$v_{stk} = \frac{1000 \eta}{\rho r}. \quad (1.2)$$

Laminární proudění kapaliny úsekem cévy vyjadřuje Poiseuilleův zákon. Jde o vztah mezi průtokem krve Q a začátkem a koncem daného úseku cévy $P_z - P_k$. Zákon však platí za předpokladu, že je krev brána jako tzv. Newtonovská kapalina, která je charakterizována viskozitou stejnou ve všech místech proudící kapaliny. Vztah mezi P a Q je lineární, což je obdoba vztahu mezi elektrickým proudem a napětím dle Ohmova zákona:

$$P_z - P_k = RQ, \text{ kde } R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}. \text{ Pak } Q = (P_z - P_k) \frac{\pi r^4}{8\eta l}. \quad (1.3)$$

Průtok Q je úměrný čtvrté mocnině poloměru r . Vztah mezi průtokem a tlakovým rozdílem platí také pro systémový oběh jako celek. Jelikož je tlak v dutých žilách blízký nule, rozdíl tlaků odpovídá přibližně tlaku v aortě. Tento celkový odpor lze tedy označit jako periferní odpor, na kterém se hlavně podílí systém arteriol. Dle Ohmova zákona periferní odpor odpovídá paralelnímu a sériovému řazení odporů jednotlivých úseků rozvětveného cévního systému. [3]

Při průtoku krve velkými tepnami hraje významnější roli pružnost stěn. Ta odpovídá za to, že je průtok cévním řečištěm plynulý. Pružnickový efekt velkých cév lze vysvětlit tak, že v systole vzroste průměr tepny a síla napnuté pružné stěny pak vyvíjí tlak v diastole, který je potřebný k udržení proudu v dolní části řečiště reprezentující periferní odpor. Tento efekt je popsán kvantitativním parametrem zvaným poddajnost C (z anglického „*compliance*“). Jedná se o konstantu úměrnosti mezi změnou objemu a změnou tlaku krve v cévě:

$$V_2 - V_1 = C(P_2 - P_1), \text{ takže } C = \frac{V_2 - V_1}{P_2 - P_1}. \quad (1.4)$$

Tlak $P_2 - P_1$ značí rozdíl mezi tlakem uvnitř cévy po a před přírůstkem objemu krve ($V_2 - V_1$), tedy ve dvou okamžicích. Kdežto Poiseuillův zákon hovoří o rozdílu tlaku mezi dvěma místy podél osy cévy. [3]

Je třeba popsat ještě vztah mezi tlakem, poloměrem aorty a jejím namáháním. Značí jej veličina τ neboli napětí. Je to síla vztažená na jednotku délky $\frac{N}{m}$. Tento vztah je popsán Laplaceovým zákonem, upraveným pro válcový tvar:

$$\tau = Pr. \quad (1.5)$$

Ze zmíněných vztahů vyplývá, že při stejném tlaku jsou stěny velkých cév namáhány mnohem více než stěny cév s malým poloměrem. [3]

1.2 Ultrazvukové perfuzní zobrazování

Perfúzní zobrazování pomocí ultrazvuku se v současné době využívá v mnoha lékařských odvětvích. Ultrazvukové vyšetření s použitím kontrastní látky se cizím slovem nazývá *CEUS* (z angl. „*Contrast Enhanced Ultrasound*“). Podstatou kontrastních látek jsou plynové mikrobubliny veliké jeden až deset mikrometrů, které mohou mít volný charakter, ale častěji jsou uzavřené do obalu z biopolymeru (albumin). Velikost mikrobubliny musí být taková, aby umožňovala průchod plicními kapilárami, neboť kontrastní látky se u tohoto druhu vyšetření eliminují z těla ven dýchací soustavou, tedy plícemi.[12]

Princip zobrazení spočívá v generování ultrazvukových vln složených z nižších a vyšších frekvencí. Při srážce vlny s mikrobublinou dojde střídavě k její kompresi (stlačení) a následné expanzi (zvětšení). Stlačení je díky plynové náplni mikrobubliny značně omezeno, ovšem expanze je mnohem větší. Důsledkem toho je asymetrická nelineární oscilace bublin, která produkuje vyšší harmonické frekvence, protože mikrobubliny rezonují s dopadajícím ultrazvukovým vlněním a tím zvyšují intenzitu odrazů. Vyšší harmonické frekvence jsou poté detekovány speciálními technikami, které jsou senzitivní na velmi malé odrazy mikrobublin a zobrazují je bez jejich destrukce v reálném čase při velmi nízkých akustických výkonech – tzv. specifické kontrastní zobrazování. Patří sem metoda *Pulse inversion imaging* a *Power modulation*. *Power modulation* je nelineární metoda založena na multi-pulzní technice, kdy je změněna akustická amplituda vyslaných pulzů (vln). Změněné amplitudy mají za cíl vyvolat změny při reakci s kontrastní látkou. Přijaté odezvy od emitovaného impulsu s poloviční amplitudou jsou upraveny s odezvou impulsu s „úplnou“ amplitudou a tato dvojice impulsů je poté odečtena. Metoda se používá k oddělení odezvy kontrastní látky při nízkém mechanickém indexu. Mechanický index je veličina vyjadřující odhad maximální amplitudy tlaku pulzu ve tkáni. *Pulse inversion imaging* se řadí také mezi nelineární metody. Jejím principem je vyslání dvou pulzů v rychlém sledu po sobě do tkáně, přičemž druhý pulz je zrcadlový obraz prvního pulzu. Výsledné ozvěny jsou přidány na příjem. Lineární rozptyl dvou pulzů poskytne dvě ozvěny, které odpovídají vzájemným obráceným kopiím, a tyto ozvěny se vyruší, jakmile se přidají. Nelineární rozptyl dvou pulzů poskytne také dvě ozvěny, které se ale úplně nevyruší vzhledem k rozdílné odezvě mikrobublin na pozitivní a negativní tlaky stejné velikosti. Přidáme-li harmonickou složku, tak se rozdíl intenzity signálu mezi lineárním a nelineárním rozptylem zvýší. Výsledné snímky ukazují vysokou citlivost na mikrobubliny a tím i rozlišení běžného snímku. Podmínkou pro použití metody CEUS je přístroj, který je součástí celého měřicího a zobrazovacího aparátu a umožňuje použití metody *Power modulation* a *Pulse inversion imaging*. [11]

Zobrazování perfúze pomocí CEUS metody se používá jednak pro lepší detekci geometrie tkáňových struktur, ale i pro posouzení prokrvení malých cév v různých tkáních.

Analýza perfúzních křivek poté vede k odhadu důležitých perfúzních parametrů (př. kapilární průtok). Perfúzní křivky ukazují změny koncentrace kontrastní látky v závislosti na čase ve vybrané malé oblasti zájmu (*ROI*, z angl. „*Region Of Interest*“). [12]

1.3 Perfúzní zobrazování pomocí výpočetní tomografie

Perfúzní výpočetní tomografie (CT) se provádí zejména při vyšetření centrální nervové soustavy a slouží k identifikaci a hodnocení ischemické oblasti při výskytu centrální mozkové příhody. Jde o dynamické sekvenční snímání v předem vybrané oblasti zájmu, kdy je injekčně podán bolus s kontrastní látkou obsahující nejčastěji 30 – 50 ml jódu a sleduje se prokrvení mozkové tkáně. Surová data s naměřenou denzitou se pomocí softwarových matematických modelů zpracovávají k další analýze, díky níž dostaneme určité parametry vypovídající o aktivitě snímané oblasti. Mezi hlavní parametry patří *CBV* (z angl. „*Cerebral Blood Volume*“) - množství krve v určitém objemu tkáně (měří se v ml/100mg tkáně), *CBF* (z angl. „*Cerebral Blood Flow*“) – hodnota průtoku krve v mozkové tkáni (ml/100g/minuta), *MTT* (z angl. „*Mean Transit Time*“) – průměrný čas arteriovenózního přechodu krve v daném objemu tkáně (sekundy), *TTP* (z angl. „*Time To Peak*“) – průměrný čas do maximální denzity ve snímané oblasti (sekundy). Převedeme-li hodnoty jednotlivých parametrů do barevné škály, získáme mapy, pomocí kterých můžeme odlišit a porovnat oblasti s rozdílným prokrvením a tím pádem diagnostikovat závažná onemocnění.

Perfúzní výpočetní tomografie (CT) neslouží jen k vyšetření centrální nervové soustavy, ale poskytuje také cenné informace při vyšetření srdeční činnosti. Perfúze myokardu realizovaná pomocí výpočetní tomografie představuje slibný nástroj pro detekci stenóz (zúžení) na tkáňové úrovni, tj. k zjištění přítomnosti infarktu myokardu. Vyšetřením lze posoudit životaschopnost srdečního svalu a rozlišit mezi nekrotickým a dysfunkčním stavem po akutní nebo chronické ischemii, což představuje nástroj pro diagnostiku a následnou léčbu infarktu. Princip spočívá v nastavení přístroje na režim kruhového sekvenčního snímání, které je použito ke generování sekvence svazků získaných během prvního průchodu bolu s kontrastní látkou. Při snímání dochází k většímu či menšímu útlumu rentgenového záření v závislosti na procházející tkáni s kontrastní látkou. Tyto změny jsou zaznamenány do každého *voxelu* (tj. nejmenší element 3D prostoru) v získaných snímcích a lze je vizuálně vyhodnotit pomocí křivek popisujících změnu intenzity v závislosti na čase. Výsledné křivky slouží jako podklad k odhadu potřebných perfúzních parametrů. Kvantitativní hodnocení popisující přítomnost a chování kontrastní látky v závislosti na čase znamená nalezení odpovídajících voxelů ve všech temporálních snímcích datového souboru 4D perfúzního CT.

Získané snímky nejsou však správně prostorově uspořádané, neboť zde dochází k jistým odchylkám, které jsou způsobeny při dýchání pacienta a špatnou synchronizací EKG se skutečným srdečním rytmem v průběhu vyšetření. Dalším zpracováním zvaným registrace obrazu dochází ke korekci vzniklých odchylek.

1.4 Perfuzní zobrazování pomocí SPECT a PET

SPECT

SPECT (z angl. „*Single Photon Emission Computed Tomography*“) je jedno-fotonová emisní výpočetní tomografie a jedná se o tomografický zobrazovací systém používaný v nukleární medicíně. Tato metoda poskytuje údaje o funkci tkání a orgánů, slouží tedy pro funkční diagnostiku. Jde o jednu ze scintigrafických metod, neboť se k vyšetření používají radioaktivní látky (radiofarmaka). Radiofarmakum (zde chápáno jako kontrastní látka) je podáváno intravenózně (do žíly), perorálně (ústy) nebo inhalací a v těle se usazuje v místech zvýšeného metabolismu nebo v místech sníženého průtoku krve. Z tohoto důvodu se SPECT používá pro perfuzní analýzu tkání a orgánů. Základním principem vyšetření je podání radiofarmaka s γ -zářením a pořízení sady scintigrafických snímků pacienta z několika směrů v rovině tomografického řezu. Foton γ -záření vstupuje do detektoru oloveným kolimátorem. Nejčastěji se používají dvě scintilační kamery, které se otáčejí kolem vyšetřovaného pacienta po malých úhlových krocích. Počítačovou rekonstrukcí (tzv. zpětná filtrovaná projekce) nasnímaných obrazů se poté získá 2D tomografický obraz příčného řezu tkání. Série těchto řezů vytváří celkový trojrozměrný obraz distribuce radiofarmaka ve tkáni. Celková doba vyšetření je v rozmezí patnácti až dvaceti minut. [23, 24]

Vyšetření pomocí SPECT se využívá hlavně v kardiologii, neurologii a onkologii. V kardiologii se jedná o vyšetření srdce a hovoříme o *gated SPECT*, jehož význam je ve spojení metody SPECT se záznamem EKG, který při samotném vyšetření současně zaznamenává a ukazuje činnost srdce v rámci jednotlivých R-R intervalů. Gated SPECT metoda slouží jako nejlepší nástroj pro hodnocení srdečních parametrů, kterými jsou hlavně ejekční frakce levé komory a perfuze levé komory. Díky těmto parametrům lze poté posoudit rizika anebo určit prognózu u pacientů se známou nebo suspektní ischemickou chorobou srdeční. Při perfuzním vyšetření se využívá zátěžový test, jehož cílem je vyvolat vyšší srdeční frekvenci srdečního svalu buď fyzickou činností anebo farmakologicky. Základním principem je, že nemocným myokardem proudí méně krve, než je obvyklé. Jako radiofarmaka se používají radioizotopy technecia, nejčastěji ^{99m}Tc -tetrofosmin a ^{99m}Tc -sestamibi, ale i radioizotopy jiných prvků, např. ^{131}I -jodid sodný, ^{201}Tl -chlorid thalný a ^{67}Ga -gallium citricum. Jelikož má každé radiofarmakum jiný poločas rozpadu, tak se nejdříve provede vyšetření při zátěžovém testu a až poté se pořídí snímky, kdy je pacient „v klidu“, tzn. bez

přítomnosti radiofarmaka v těle (většinou následující den, záleží na poločasu rozpadu daného radiofarmaka). Pokud je výsledek zátěžového testu v normě a nevykazuje žádnou abnormální perfuzi, tak další „klidové“ vyšetření neproběhne. Diagnóza se poté provádí srovnáním obou sad získaných snímků se zaznamenanými srdečními parametry. [24, 25, 26]

Kromě kardiologie se SPECT hojně aplikuje k funkčnímu zobrazení perfuze mozku. Používá se radiofarmakum ^{99m}Tc -HMPAO, které umožňuje zachycení v mozkové tkáni. Vzhledem k tomu, že průtok krve mozkem je pevně vázán na jeho metabolismus, tak lze snadno diagnostikovat a rozlišovat příčinu různých patologií, např. některé demence typu Alzheimerova choroba či Parkinsonova nemoc. Dále je možno SPECT použít k vyšetření ložiskových změn kostního metabolismu (záněty, nádory, onemocnění kloubů aj.). [24]

PET

PET – pozitronová emisní tomografie (z angl. „*Positron Emission Tomography*”) je také příkladem pro tomografický zobrazovací systém v nukleární medicíně určený k snímání funkčních dat. Při tomto vyšetření se využívá pozitronových radiofarmak obsahujících radionuklid vyznačující se β^+ přeměnou. Pozitron (antičástice elektronu) je emitován radionuklidem a v blízkosti místa emise anihiluje s elektronem. Při tomto jevu vzniká dvojice fotonů, které z místa anihilace odlétají opačnými směry. Impulzy z detektorů, jenž přicházejí v rámci přednastaveného koincidenčního časového okna současně do koincidenčního obvodu tak způsobí, že se na výstupu objeví impuls. Hlavní rozdíl oproti SPECT je, že se zde používá elektronická kolimace a systém detektorů se neotáčí kolem těla pacienta. [27]

Typickými radiofarmaky užívanými při PET zobrazování jsou látky, které obsahují pozitronové zářiče s širokou škálou prvků s nízkým atomovým číslem, např. nuklidy ^{11}C , ^{13}N , ^{18}F , ^{15}O . Nejvýznamnější radiofarmakum je *fluorodeoxyglukóza* (FDG) složená z radionuklidu fluoru a neaktivní látky glukózy, která dopravuje zářiče do cílové tkáně. [24]

Pozitronová emisní tomografie má využití v mnoha lékařských odvětvích. Největší uplatnění nachází v onkologii, kde slouží k detekci tumorů, jejichž buňky mají velmi aktivní metabolismus sacharidů (proto se využívá radiofarmakum obsahující glukózu, která je absorbována nádorovými buňkami). Dále se PET ve velké míře používá v neurologii. Neurologické PET vyšetření je založeno na skutečnosti, že aktivní oblast mozku má zvýšenou spotřebu radiofarmaka stejně jako je tomu u vyšetření onkologických. Vyšetřením se určuje krevní tok jednotlivými částmi mozku, jde tedy o zobrazení perfuze. Díky PET lze diagnostikovat Alzheimerovu chorobu, kde je ve velké míře snížen metabolismus glukózy v určitých částech mozku, což se právě projeví při použití glukózových radiofarmak. PET zobrazení také pomáhá při diagnostice onemocnění centrálního nervového systému, kde slouží k propojení určitých psychologických poruch s mozkovou aktivitou (obory

neuropsychologie a psychiatrie). Stejně jako SPECT, tak i PET metoda je, ale v daleko menší míře, využívána k funkčnímu kardiologickému vyšetření. Jedná se o stanovení prokrvení srdečního svalu a o vyšetření při infarktu myokardu. [24]

2. Diluční metody

K měření průtoku krve se využívají obvykle průtokoměry. V určitých případech je však jejich použití nevhodné nebo nemožné. Jedná se zejména o stanovení průtoku krve cévním řečištěm. Díky tomu se vyhneme přímému zařazení průtokoměru do řečiště. Diluční měření je tedy nepřímá metoda měření parametrů zadané oblasti a řadí se k moderním metodám používaných v lékařství. [7][4]

Diluce (z lat. „*diluo*“ neboli „*rozmočit*“) označuje zředění dané tekutiny, tj. i snížení koncentrace iontů. Opakem diluce je koncentrace, tedy zhušťování. Jak vyplývá z názvu, k měření průtoku se využívá ředění dodávané kontrastní látky měřenou tekutinou. Kontrastní látka se vstříkne do měřené tekutiny, pak se detekuje a dalšími výpočetními operacemi lze nakonec z míry naředění stanovit velikost zkoumaného průtoku. [7]

Diluční měření se zpravidla využívá u tekutin, kam řadíme kapaliny a plyny. Jako kontrastní látku musíme použít takovou tekutinu, která se svým charakterem (např. koncentrací, fyzikálními či chemickými vlastnostmi apod.) odlišuje od tekutiny měřené. Dále musí existovat metoda, pomocí níž lze ředění této kontrastní látky sledovat. Jako kontrastní látky mohou sloužit následující tekutiny:

- Roztok s odlišným pH od zkoumaného roztoku
- Roztok s mikrobublinami stabilizovanými fosfolipidy, který se používá jako kontrastní látka při vyšetření ultrazvukem
- Roztoky sloučenin gadolinia, manganu nebo železa, které se používají jako kontrastní látka při vyšetření magnetickou rezonancí
- Roztoky lithných solí, kde se následně měří koncentrace lithných iontů Li^+ . Tyto roztoky se využívají ke stanovení srdečního výdeje díky tomu, že je koncentrace lithných iontů v krevním řečišti zanedbatelná a ionty samotné nejsou v malém množství toxické pro organismus
- Roztok NaCl, který způsobuje změnu vodivosti zkoumaného roztoku
- Radioaktivní látky
- Tekutiny s odlišnou teplotou od měřené látky [7]

Naměřené hodnoty detekované kontrastní látky nejsou však spojité, a proto při převodu na výsledné diluční křivky musíme využít metody pro aproximaci. [7]

2.1. Druhy dilučních metod

Dělení dilučních metod lze provést podle zavádění indikátoru (kontrastní látky) do měřené tekutiny. Diluční měření se vztahuje v biomedicině hlavně na průtok krevního řečiště

v orgánech jako je srdce, mozek nebo plíce; a tak budou vybrané metody popsány vzhledem k těmto systémům.

Diluční metody dělíme na metody s nepřerušovanou infuzí a metody s rychlou infuzí. [4]

2.1.1 Metoda s nepřerušovanou infuzí

Tato metoda je založená na udržování stálé koncentrace v měřeném místě.

Obecně ji lze popsat tak, že pokud přidáme do objemu V indikátor m_0 , bude výsledná koncentrace v roztoku:

$$C = \frac{m_0}{V}. \quad (2.1)$$

Pokud přidáme do roztoku (resp. krve) další množství indikátoru m , vzroste koncentrace o $\frac{m}{V}$. Koncentrace bude v daném místě krevního řečiště spojitě klesat (postupně je v daném místě nahrazován roztok protékající krví). Aby však k poklesu nedocházelo, musíme do krve přidávat konstantní množství indikátoru. Koncentrace indikátoru o hmotnosti dm v množství dV bude:

$$\Delta C = \frac{dm}{dV}. \quad (2.2)$$

Vztah (2.2) je nutné upravit, tedy:

$$\Delta C = \frac{dm/dt}{dV/dt}, \quad (2.3)$$

kde výraz dm/dt vyjadřuje „spotřebu“ látky a dV/dt hledaný průtok F . Úpravou rovnice (2.3) dostaneme vztah pro průtok:

$$F = \frac{dm/dt}{\Delta C}. \quad (2.4)$$

Této metody využil německý fyziolog Adolf Fick a stanovil tak výpočet srdečního (minutového) výdeje CO (z angl. „*cardiac output*“), jenž odpovídá našemu průtoku F . Jde o nezbytný hemodynamický parametr umožňující hodnotit systémový cévní odpor, plicní cévní odpor a intrakardiální (nitrosrdeční) tlaky závislé na velikosti průtoku. [4][9]

Srdeční výdej se vypočítá z rozdílu obsahu kyslíku mezi smíšenou venózní a arteriální krví a celkovou tělesnou spotřebou kyslíku. Indikátorem je v tomto případě kyslík.

Průtok krve F [l/m] lze pak spočítat vztahem:

$$F = \frac{dm/dt}{C_v - C_a}, \quad (2.5)$$

kde

dm/dt - spotřeba kyslíku (indikátoru) [l/m],

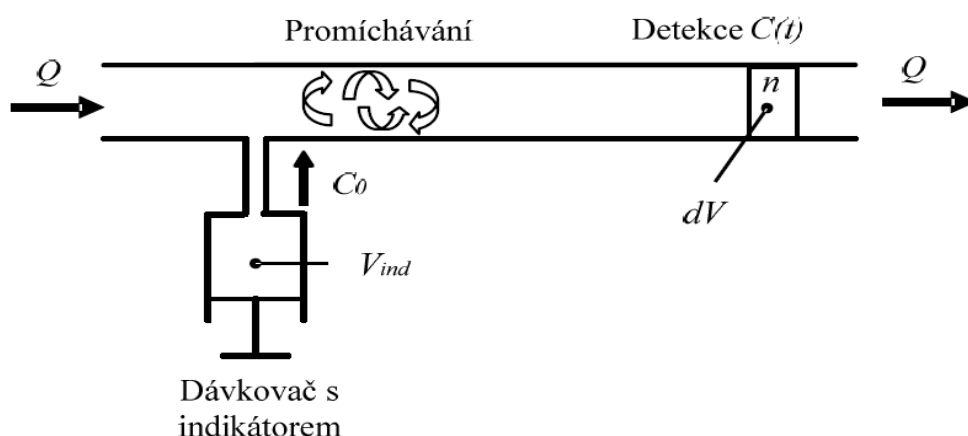
C_a - koncentrace kyslíku v arteriální krvi [litr O_2 /litr krve],

C_v - koncentrace kyslíku ve venózní krvi [litr O_2 /litr krve].

Koncentrace kyslíku v arteriální krvi se stanovuje ze vzorku krve a jde o invazivní metodu stejně jako při zjišťování koncentrace kyslíku ve venózní krvi, kdy je katétr zavedený přímo do pravé komory srdce. Naopak spotřeba kyslíku se určuje pomocí analyzátoru plynu O_2 a jedná se o metodu neinvazivní. [4]

2.1.2. Metoda s rychlou infuzí

Do měřeného průtoku je rychle vstříknuta dávka indikátoru o známém objemu a po promíchání v určitých časových okamžicích se snímá koncentrace rozředěného indikátoru (viz Obrázek 2). Míra rozředění je nepřímá průtoku krve. [4]



Obrázek 1 Diluční metoda s rychlou infuzí

Přírůstek objemu krve v místě snímání v čase dt je dV . Množství indikátoru dm obsažené v objemu krve dV má koncentraci $C(t)$, tedy:

$$dm = dV/C(t). \quad (2.6)$$

Vyjádření časového přírůstku popisuje následující vztah:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{C(t)dV}{dt} = C(t)F_i. \quad (2.7)$$

Změna objemu v závislosti na čase dV/dt je okamžitý průtok F_i . Nyní provedeme časovou integraci za dobu, kdy byl první průchod ukončen:

$$m = \int_0^{t_1} F C(t) dt. \quad (2.8)$$

Úpravou pak získáme vztah pro určení průměrné hodnoty průtoku:

$$F = \frac{m}{\int_0^{t_1} C(t) dt}. \quad [4] \quad (2.9)$$

2.1.3. Barvivová diluční metoda

Tato metoda spadá pod výše uvedenou diluční metodu s rychlou infuzí. Rozdíl je pouze v tom, že jako indikátor se používá indocyanová zeleň (kardiozeleň) rozředěná roztokem chloridu sodného. Její koncentraci lze měřit spektrofotometricky, neboť tato látka vykazuje zvýšenou absorpci na vlnové délce 800nm. Pulmonálním katétreem je do plicnice vstříknuto několik gramů barviva a z brachiální nebo femorální tepny je odebírána krev, která je následně vložena do kyvety absorpčnímu spektrofotometru. Kardiozeleň je pro organismus neškodná, po čase je odbourávána ledvinami. [4]

Metoda se používá pro diagnostiku defektů srdečního septa (otvor mezi levou a pravou částí srdce). Když protéká krev přímo z pravé části do levé, tak se objeví lokální maximum na vzestupné části diluční křivky. Pokud je přímé spojení levo-pravé, tak část krve neprojde měřeným místem ihned. To se projeví lokálním maximem na sestupné části diluční křivky. [4]

2.1.4. Termodiluční metoda

U této metody se jako indikátor využívá teplo a to konkrétně 5 % roztok dextrózy ve vodě ochlazený na asi 4 °C. Roztok je vstříknut do pravé síně, kde se smísí s krví. V pulmonální artérii (za pravou komorou) se měří teplota. Změna v ochlazování je přímo úměrná srdečnímu výdeji. Pro zavedení roztoku se používá Swan-Ganzův katétr, který umožňuje měření dalších významných parametrů (invazivní měření krevního tlaku, nasycení smíšené žilní krve kyslíkem atd.). [4]

Pro termodiluci lze odvodit podobný vztah pro výpočet průtoku, jako pro barvivovou diluci. Termodiluční křivka nemá strmý náběh. Je to dáno jednak tím, že roztok opouští pravou komoru postupně, na konci systoly je vypuzeno určité množství ochlazené krve. Dále je strmost dána velikostí časové konstanty termistoru. Ta se pohybuje do cca 30- 500ms. [4]

3. Modely v perfuzním zobrazování

Jak již bylo výše popsáno, při dilučním měření se aplikuje bolus s kontrastní látkou do oběhového systému a následně se detekuje pomocí různých zobrazovacích modalit. Modalita snímá signál, jenž vyjadřuje změnu intenzity obrazu v závislosti na čase v předem vybrané oblasti zájmu (*ROI*, z angl. „*Region Of Interest*“). Intenzita signálu kontrastní látky je poté vhodným algoritmem převedena na průběh koncentrace v čase. Takový průběh se označuje jako *IDC* (z angl. „*Indicator Dilution Curve*“), tedy (volně přeloženo) *diluční křivka indikátoru* (indikátor = kontrastní látka). Z modelu diluční křivky poté dalšími kroky získáme důležité parametry popisující sledovanou oblast: [12]

- *AUC* - Area Under Curve – plocha pod vypočtenou křivkou; udává množství kontrastní látky, které se do sledované oblasti dostalo.
- *MTT* - Mean Transit Time – čas potřebný k tomu, aby sledovanou oblast opustila polovina kontrastní látky; udává informaci o objemu a průtoku sledovanou oblastí.
- *TTP* - Time To Peak – čas od první detekce kontrastní látky až po její maximální koncentraci; udává informaci o zásobování sledované oblasti. [21]

Zmíněné parametry souvisí s odhadem perfuzních parametrů, což je jeden z cílů této diplomové práce.

3.1. Matematický model

Matematický model popisuje vybrané vlastnosti studovaného objektu s využitím matematických výrazů. Do těchto výrazů se řadí množiny proměnných, konstant a rovnic, a díky tomu můžeme vyjádřit vztah mezi jednotlivými prvky zkoumaného systému, jeho chování a strukturu. Matematický model je většinou vyjádřen rovnicemi diferenciálními, diferenčními, algebraickými atd. [5][6]

Veličiny v matematickém modelu vykazují různé vlastnosti na základě jejich vzniku nebo průběhu. Modely jsou klasifikovány podle:

- typu vyskytujících se veličin – deterministické, stochastické,
- závislosti změny prvků modelu – lineární, nelineární,
- závislosti a vztahu k času – statické, dynamické,
- spojitosti v čase – spojitě, nespojitě,
- popisu procesů – vnější popis, vnitřní popis. [5]

Diluční křivku můžeme popsat pomocí dynamického systému s rozloženými parametry. Dynamika systému souvisí se zahrnutím parametru času. Jelikož v problematice dilučních dějů řešíme vztah závislosti koncentrace indikátoru na čase, nemůže se tudíž jednat o model statický, kde je čas zanedbán. Rozložené parametry souvisí s reprezentací křivky

pomocí funkce hustoty pravděpodobnosti. Pro pochopení je potřeba vysvětlit chování částic indikátoru při průchodu měřeným místem. [5]

Po aplikaci bolu kontrastní látky se každá její částice pohybuje různou rychlostí v různý čas, neboť dochází k nerovnoměrnému rozptýlení částic jednak díky rozvětvenosti krevních cév, ale také působením Brownova pohybu či laminárního nebo turbulentního proudění. Bolus s indikátorem si lze představit jako krátký impulz tvaru obdélníku blížíci se delta funkci (popis delta funkce, viz rovnice (3.1)), kdy se po vstupu do cévního řečiště začnou částice indikátoru šířit v čase v závislosti na orgánu, kterým prochází. [10]

$$\delta(x) = \begin{cases} +\infty & \text{pro } x = 0 \\ 0 & \text{pro } x \neq 0 \end{cases} \quad (3.1)$$

Ačkoliv se jedná o rozšíření do určitého stupně, tak je vstupní bolus tvaru delta funkce často aproximován jako počáteční vstup do ROI. Proto lze diluční křivku interpretovat jako rozložení (distribuci) pravděpodobnosti náhodné veličiny procházející určitým systémem, což se zde vztahuje k množství částic indikátoru procházejících ROI za jednotku času. Parametry modelu nejsou totiž koncentrovány v jednom elementu, ale jsou v modelovaném objektu rozloženy, např. podél prostorové osy. [10]

Naměřená data a potažmo diluční křivky musíme aproximovat vhodnými (matematickými) funkcemi, abychom získali bližší informace o parametrech popisujících sledovanou oblast a následně odhadli potřebné perfuzní parametry. Níže uvedené funkce sice nemají žádný vztah k naměřeným výsledkům, ale díky nim lze vypočítat křivky, které odpovídají teoretickým předpokládaným křivkám.

3.1.1 Log-normální funkce

Pro aproximaci diluční křivky se nejčastěji užívá log-normální funkce. Jde o matematický popis log-normálního rozložení náhodné veličiny X . Náhodná veličina X má log-normální rozložení, jestliže logaritmus náhodné veličiny X má rozložení normální. X může nabývat pouze kladných hodnot. K určení log-normální funkce jsou potřeba dva parametry a to σ , který udává směrodatnou odchylku, a μ , který udává střední hodnotu X normálního rozložení pro případ logaritmu X . Jejich souvislost s log-normálním rozložením je pak dána vztahy:

$$E(X) = e^{\mu + \frac{1}{2}\sigma^2}, \quad (3.2)$$

$$\sigma^2(X) = e^{2\mu + 2\sigma^2} - e^{2\mu + \sigma^2}, \quad (3.3)$$

kde $E(X)$ nabývá významu střední hodnoty a $\sigma_2^2(X)$ rozptylu log-normálního rozložení.

Výsledný obecný výraz pro zápis log-normální funkce je ve tvaru:

$$f(m, \mu, \sigma, t) = m \cdot \frac{1}{t\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\ln(t)-\mu)^2}{(2\sigma)^2}}, \quad (3.4)$$

kde m značí lineární násobitel a t je parametr času.

Výše uvedený popis log-normální funkce je pouze obecný. Abychom takovou funkcí mohli přímo aproximovat naměřená data, je potřeba ji upravit. Výsledný tvar log-normální funkce pro takový model podle [10] je:

$$I(t) = \frac{AUC}{\sqrt{2\pi}\sigma(t-t_0)} e^{([\ln(t-t_0)-\mu]^2)/(2\sigma^2)}, \quad t > t_0, \quad (3.5)$$

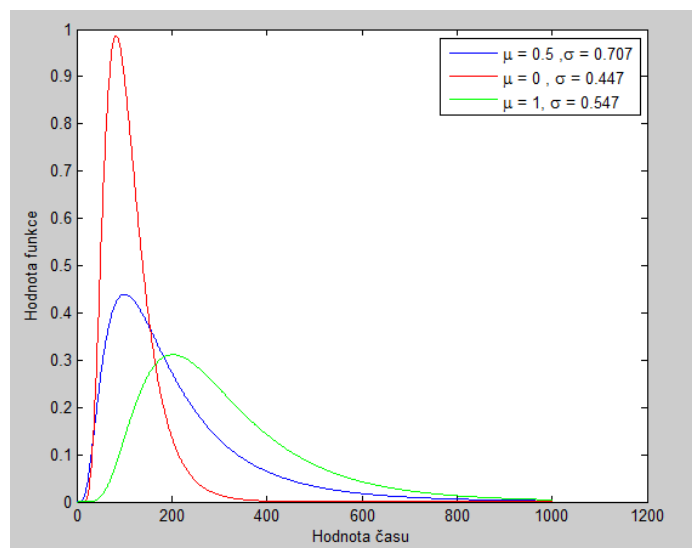
kde $I(t)$ představuje intenzitu signálu úměrnou koncentraci indikátoru, parametr AUC je již zmíněná plocha pod křivkou (viz úvod kap. 3) a parametr t_0 je označován jako „zpoždění“, zahrnuje se kvůli obtížnému určení času, než dojde k detekci prvních částic kontrastní látky. [10]

Arditi a kol. v [22] prezentoval transformaci rychlosti průtoku, kdy dojde k převodu rovnice (3.5) do log-normálního rozdělení. Díky tomu pak můžeme určit parametry MTT a TTP následujícími vztahy:

$$MTT = e^{\mu + \frac{\sigma^2}{2}}, \quad (3.6)$$

$$TTP = e^{\mu - \sigma^2}. \quad [10] \quad (3.7)$$

Na Obrázek 2 je znázorněn průběh log-normální funkce, který byl vygenerovaný v programovém prostředí Matlab pomocí funkce „*lognpdf*“, pro zvolené parametry μ a σ . Hodnoty maxima funkce jsou posunuty blíže k počátku, křivka má dále prudký nárůst a pozvolný pokles, čehož se využívá pro zachycení průběhů nízkých koncentrací nebo intenzit signálu.



Obrázek 2 Graf znázorňující průběh log-normální funkce pro zadané parametry

3.1.2 Gamma funkce

Gamma funkce se používá při modelování transportních dějů v krevním oběhu. Funkce se nazývá také Eulerův integrál druhého druhu a je zobecněním faktoriálu pro komplexní a reálná čísla kromě nuly a celých záporných čísel. Gamma funkce popisuje pravděpodobnostní rozložení veličiny s asymetrickým tvarem a je určena dvěma parametry nazývanými *scale parametr* a *shape parametr*. Scale parametr můžeme symbolicky zapsat jako λ , což vyjadřuje rozsah veličiny, a shape parametr jako γ , který ovlivňuje tvar křivky. Oba parametry souvisí se střední hodnotou μ a rozptylem σ^2 náhodné veličiny a jsou dány vztahy:

$$\mu = \frac{\gamma}{\lambda}, \quad (3.8)$$

$$\sigma^2 = \frac{\gamma}{\lambda^2}. \quad (3.9)$$

Gamma funkci s definovanými parametry γ a λ můžeme poté vyjádřit jako rovnici ve tvaru:

$$f(m, \gamma, \lambda, t) = m \cdot \frac{\lambda^\gamma \cdot t^{\gamma-1} \cdot e^{-\lambda t}}{\Gamma(\gamma)}, \quad (3.10)$$

kde m značí lineární násobitel a t je parametr času. Výraz $\Gamma(\gamma)$ je označován jako úplná gamma funkce a platí pro ni:

$$\Gamma(1) = \left(\frac{1}{2}\right), \quad (3.11)$$

$$\Gamma(\gamma + 1) = \gamma \cdot \Gamma(\gamma). \quad (3.12)$$

Z uvedených vzorců (3.11) a (3.12) vyplývá, že gamma funkce skutečně vychází z určení faktoriálu parametru γ :

$$\Gamma(\gamma) = (\gamma - 1)!. \quad (3.13)$$

Pro $\gamma \in \mathbb{N}$ a $\gamma \in \mathbb{R}$ musí platit podmínka $\gamma > 0$, jinak by došlo k divergenci funkce.

Stejně jako u log-normální funkce, tak i gamma funkci můžeme upravit pro potřeby aproximace dat pro perfuzní analýzu, její tvar je následující:

$$I(t) = \frac{AUC}{\beta^{\alpha+1}\Gamma(\alpha+1)} (t - t_0)^\alpha e^{-(t-t_0)/\beta}, \alpha \equiv n - 1. [10] \quad (3.14)$$

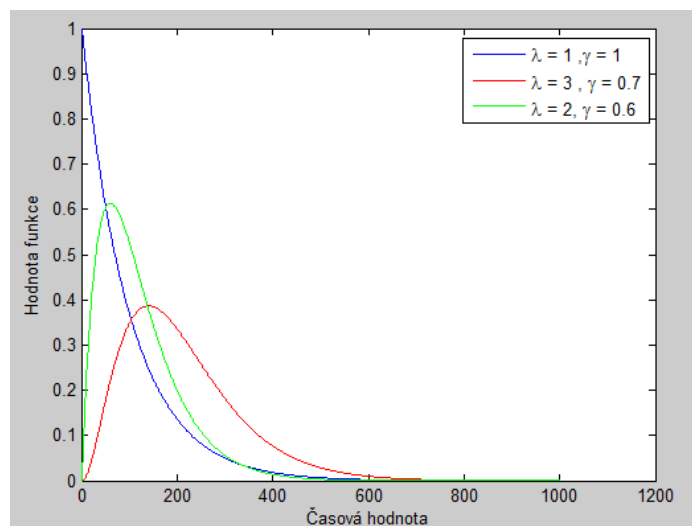
Výraz $\beta^{\alpha+1}\Gamma(\alpha+1)$ normalizuje gamma rozdělení a parametry $I(t)$ a t_0 nabývají stejného významu jako u log-normálního modelu. Z vlastností gamma rozdělení pak určíme parametry MTT a TTP jako:

$$MTT = \beta(\alpha + 1), \quad (3.15)$$

$$TTP = \alpha \cdot \beta, \quad (3.16)$$

kde symbol α znamená jiné označení pro shape parametr (výše popsán jako γ) a β (viz λ) pro scale parametr. [10]

Na Obrázek 3, který byl podobně jako průběh log-normální funkce vygenerován v Matlabu za pomoci funkce „*gampdf*“, si můžeme všimnout, jak vzájemný poměr obou parametrů působí na asymetrii křivky. Maximum funkce je položeno blíže k počátečním hodnotám, pokud se poměr λ/γ blíží hodnotě 1. Při vyšší hodnotě tohoto poměru dochází ke snížení strmosti vzestupu a poklesu křivky a výrazně se snižuje její asymetrie. Zvláštní případ nastává při hodnotách $\lambda = 1$ a $\gamma = 1$, kdy dochází ke zjednodušení funkce a průběhem je exponenciální pokles z maximální hodnoty.



Obrázek 3 Graf znázorňující průběh gamma funkce pro zadané parametry

3.2 Fyzikální model – kompartmentová analýza

Pro aproximaci naměřených dat a diluční křivky lze kromě modelu matematického využít i model fyzikální. Jedná se o tzv. *farmakokinetické modely*. Farmakokinetika je věda, která se zabývá distribucí léčiv (farmak) v organismu v závislosti na čase po podání léčiva. Léčivo je v organismu postupně distribuováno, vstřebává se do různých tkání na různých místech, metabolicky se transformuje a různými cestami odchází z organismu. Takové procesy jsou modelovány s využitím matematických modelů, díky nimž lze získat časové průběhy léčiva. Farmakokinetické modely slouží nejen ke zkoumání distribuce látek typu léčiva, ale můžeme pomocí nich zkoumat i jiné látky, např. živiny, toxiny a hlavně kontrastní látky. Proto lze tyto modely využít pro perfuzní analýzu. [5]

Děje, které ovlivňují sledované léčivo, můžeme rozdělit do tří fází:

1. Resorpce – přesun léčiva z místa aplikace do krevního řečiště, např. vstřebávání léku z trávicího traktu. Látka při přesunu do dané cílové tkáně musí překonat různé překážky, které oddělují vnější prostředí od vnitřního, a tak může docházet k jiným vazbám látky než na cílovou strukturu a tím pádem ke zpoždění účinku.
2. Distribuce – proces, kdy dochází k rozvedení látky z krve do tělních tkání a následně do orgánů. Látka je díky perfuzi tkání postupně rovnoměrně rozptýlena do celého organismu.
3. Eliminace – jedná se o vyloučení látky z organismu postupným snižováním její koncentrace. Dochází k biotransformaci látky (chemické přeměně), která se děje nejčastěji v játrech a ledvinách (proces glomerulární filtrace). Látka může být také eliminována dechem či potem. [5]

Při sledování léčiva se používá tzv. *kompartmentová analýza*. *Kompartment* je určitá (koncepční) zóna daného systému, jejíž částice téhož typu jsou podrobeny působení týchž vlivů (procesů). *Zóna* je definována fyziologickou oblastí nebo prostorem, jako je např. krev, kostní dřeň, celé lidské tělo nebo jeho subsystémy jako dýchací nebo oběhový systém. *Částicemi (látkou)* rozumíme elementy téhož typu či chemického složení, např. bílkovina, červené krvinky, prostaglandin, které podléhají témuž řízení, procesům, transformacím či pohybu jako je např. absorpce, vylučování, oxidace, atp. Kompartiment je homogenní, z kinetického hlediska odlišitelný prostor. Často s fyzikálním či fyziologickým pozadím a s definovatelným rozměrem - hmota, prostor, koncentrace, tlak, atd. [18]

Pro popis kompartmentové analýzy se zavádí veličiny zvané *farmakokinetické parametry*, které udávají představu o chování léčiva v organismu (udávají informaci o kinetice látky) a dále popisují jevy, jež toto chování ovlivňují. Pomocí parametrů lze sestavit fungující model anebo zpětně při simulaci určitého modelu zjistit některý ze základních parametrů, jenž nám ve výsledku vypoví něco o vlastnostech distribuované látky. Farmakokinetické parametry se dělí na primární a sekundární. [5]

Primární parametry lze vysvětlit přímo fyziologickými procesy typu průtok krve, glomerulární filtrace aj. a patří sem *distribuční objem* a *clearance*. [5]

Distribuční objem V_d

Tento parametr udává poměr mezi množstvím léčiva M_t v těle a jeho koncentrací v krevní plazmě c_p :

$$V_d = \frac{M_t}{c_p}. \quad (3.17)$$

Distribuční objem nepředstavuje reálný parametr, ale jde o objem, ve kterém by se muselo rozptýlit léčivo, aby jeho koncentrace byla stejná jako v krevní plazmě. Závisí hlavně na fyzikálně-chemických vlastnostech léčiva. Pokud se léčivo málo váže v krevní plazmě a hodně ve tkáních, pak je jeho distribuční objem mnohem vyšší než objem tělesné vody. Naopak při velmi nízkém distribučním objemu léčivo zůstává v krvi. Jednotka distribučního objemu se často udává relativně vzhledem k hmotnosti pacienta, tedy l/kg. [5]

Clearance CL

Clearance charakterizuje výkonnost eliminačních orgánů a zahrnuje všechny eliminační procesy (eliminace ledvinami, střevy, játry...). Udává, jaké množství bude očištěno od léčiva za jednotku času. Vztahuje tedy koncentraci látky v krvi c_p k rychlosti její eliminace v_e a jako jednotka se udává množství za čas [ml/min]:

$$CL = \frac{v_e}{c_p} \cdot [5] \quad (3.18)$$

Do *sekundárních parametrů* se řadí parametry závislé na primárních parametrech, neboť jsou z nich odvozeny. Jsou to *biologický poločas eliminace, plocha pod křivkou, biologická dostupnost, absorpční konstanta a eliminační konstanta*. [5]

Biologický poločas eliminace $t_{1/2}$

Tento parametr udává čas potřebný k tomu, aby se koncentrace léčiva v krevní plazmě snížila na polovinu počáteční hodnoty. Parametr je závislý na procesu eliminace a vezmeme-li v úvahu lineární jednokompartmentový model, tak koncentrace léčiva klesá exponenciálně. Odtud lze odvodit:

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0,693}{k} = \frac{0,693 \cdot V_d}{CL}, \quad (3.19)$$

kde k je rychlostní konstanta eliminace. Jako jednotka tohoto parametru se uvádí minuty [min]. [5]

Plocha pod křivkou (AUC – Area Under the Curve)

Jde o plochu, která je vymezena grafem průběhu koncentrace látky v krevní plazmě v závislosti na čase. AUC je přímo úměrná celkovému množství měřené látky v organismu a lze pomocí ní stanovit biologickou dostupnost (viz dále), tzn. skutečné množství resorbované látky. [5]

Biologická dostupnost F

Parametr udává množství léčiva z dávky podaného léčebného přípravku, kdy se léčivo v aktivní podobě beze změn dostává do systémového krevního objemu. Vyjadřuje relativní část dávky a nabývá hodnot 0 až 1 (příp. 0 až 100 v procentech). Při žilním (intravenózním) podání je biologická dostupnost 100%, neboť je léčivo aplikováno přímo do krevního objemu. Při extravaskulárním podání se do systému naopak dostává jen část léčiva. Zde hraje hlavní roli vstřebatelnost látky, degradace látky ještě před vstřebáním a tzv. efekt průchodu játry, který často podstatným způsobem sníží množství podané dávky v krvi. [5]

Absolutní biologická dostupnost se určuje jako poměr plochy pod křivkou po podání uvažované lékové formy vztažené k ploše pod křivkou (AUC) při intravenózním podání stejné dávky ($AUC_{i.v.}$):

$$F_{abs} = \frac{AUC}{AUC_{i.v.}}. [5] \quad (3.20)$$

Absorpční konstanta k_a

Tato veličina vyjadřuje míru rychlosti absorpce a je charakterizována změnou koncentrace látky za jednotku času což souvisí s tím, že látka při vstupu do kompartmentu musí překonávat biologické membrány absorpcí. Ve většině případů je reprezentována kinetikou 1. řádu. [19]

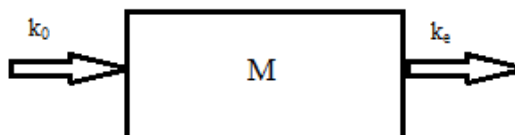
Eliminační konstanta k_e

Konstanta udává okamžitou rychlost eliminace vyjádřenou jako podíl farmaka eliminovaného za časovou jednotku. Tento děj zahrnuje především procesy biotransformace. Pokud známe koncentraci ve dvou časových okamžicích, pak můžeme eliminační konstantu vypočítat jako:

$$k_e = \frac{\ln \frac{C_1}{C_2}}{\delta t} = \frac{\ln C_1 - \ln C_2}{t_2 - t_1}. [19] \quad (3.21)$$

3.2.1 Jednokompartmentové modely

Jedná se o nejjednodušší model, kde je uvažován pouze jeden kompartment (viz Obrázek 4). Celý systém je popsán jako jeden homogenní objem. Takový model je využíván hlavně u léčiv, kde při změně koncentrace v krvi dojde k velice rychlé změně koncentrace i ve tkáních a nepředpokládá se žádná významná prodleva mezi podáním látky a rozptýlením v krvi. [5]



Obrázek 4 Blokové schéma jednokompartmentového modelu

Aplikujeme-li léčivo nitrožilně (i.v.), můžeme množství léčiva v kompartmentu vyjádřit jako:

$$\frac{dM(t)}{dt} = -k_e M(t), \quad (3.22)$$

$$M(0) = M_0. \quad (3.23)$$

Podaná dávka M_0 je počáteční podmínkou rovnice, k_e je eliminační konstanta, k_0 jakožto vstup kompartmentu je zde nulový. [5]

V podobném tvaru můžeme také napsat rovnici vyjadřující koncentraci podaného léčiva:

$$\frac{dc(t)}{dt} = -k_e c(t), \quad (3.24)$$

$$c(0) = c_0, \quad (3.25)$$

kde c_0 je počáteční koncentrace léčiva v krevní plazmě vypočtená jako dávka M_0 dělená distribučním objemem V_d . [5]

Z analytického řešení rovnic (3.24) a (3.26) lze poté časový průběh množství látky $M(t)$ a koncentrace $c(t)$ odvodit jako

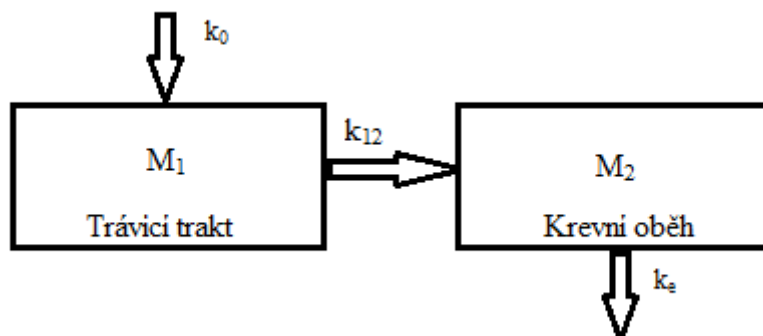
$$M(t) = M_0 e^{-k_e t}, \quad (3.26)$$

$$c(t) = c_0 e^{-k_e t}. [5] \quad (3.27)$$

3.2.2 Vícekompartmentové modely

Dvou a vícekompartmentové modely se používají pro podrobnější modelování distribuce léčiva. Vlastnosti jednotlivých částí organismu se totiž mohou velmi různit především v souvislosti se zásobením krví nebo permeabilitou kapilár. Takové rozdíly však jednokompartmentový model zanedbává, a tím pádem může dojít k ovlivnění časového průběhu distribuce léčiva. Vícekompartmentové modely se tedy využívají při podrobnějším modelování. [5, 19]

Pro lepší porozumění lze uvést příklad pro dvoukompartmentový model, kdy při perorálním podání léčiva může jeden kompartment představovat trávicí trakt (M_1), ze kterého je léčivo postupně vstřebáváno do krevního oběhu (druhý kompartment – M_2), viz Obrázek 5. [5]



Obrázek 5 Blokové schéma dvoukompartmentového modelu znázorňující systém trávicího traktu a krevního oběhu

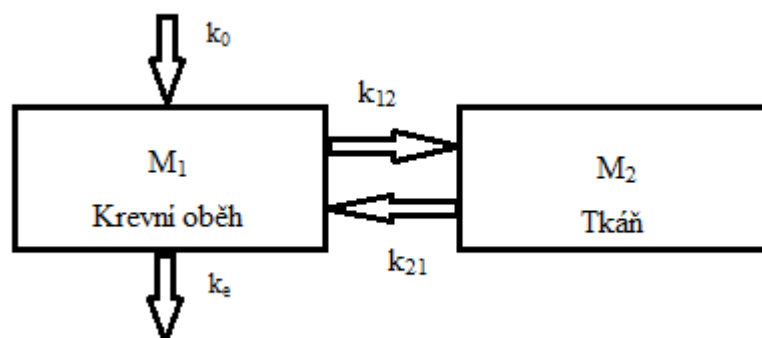
Výsledné rovnice modelu pak můžeme psát jako:

$$\frac{dM_1}{dt} = k_0 - k_{12}M_1, \quad (3.27)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1 - k_e M_2. [5] \quad (3.28)$$

U takového modelu předpokládáme, že dávka léčiva se ihned po podání rovnoměrně rozptýlí v trávicím traktu a z něj je postupně vstřebávána do krevního oběhu. Konstanta k_0 představuje dávku podaného léčiva a konstanta k_{12} udává rychlost vstřebávání léčiva z trávicího traktu do krevního oběhu. Množství léčiva v krevním oběhu postupně stoupá a začne klesat až v okamžiku, kdy jsou rychlosti absorpce a vylučování stejné. [5]

Jako další příklad můžeme uvést model složený také ze dvou kompartmentů představujících krevní oběh (M_1) a tkáň (M_2), viz Obrázek 5. [5]



Obrázek 6 Blokové schéma dvoukompartmentového modelu s rozdělením na krevní oběh a tkáň

Léčivo zde jako v případě prvního příkladu vstupuje do prvního kompartmentu, tedy krevního oběhu, a poté přechází do druhého kompartmentu, tedy tkáně. Rozdíl je však v tom,

že léčivo se vrací zpět do krevního oběhu, což je vyjádřeno rychlostní konstantou k_{21} , která u prvního příkladu dvoukompartmentového modelu pochopitelně není. Eliminace léčiva probíhá pouze z krevního oběhu. Přestup látky mezi krevním oběhem a tkání je dán rozdílem v koncentracích sledované látky a je vyjádřen rychlostní konstantou k_{12} a k_{21} . [5]

Tok mezi oběma kompartmenty je dán difuzí (samovolný transportní děj). Tento mechanismus zajišťuje, aby se systém, tzn. dva vzájemně propojené oddíly (kompartmenty), s různou koncentrací obsažené látky dostal zpět do termodynamické rovnováhy. [5]

Zmíněný dvoukompartmentový model lze vyjádřit pomocí dvou rovnic:

$$\frac{dM_1}{dt} = -(k_e + k_{12}M_1) + (k_{21}M_2), \quad (3.29)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = k_{12}M_1 - k_{21}M_2. [5] \quad (3.30)$$

3.2.3 Popis kompartmentů pomocí konvoluce

Procesy v kompartmentové analýze lze vyjádřit i jinými způsoby než za pomoci diferenciálních rovnic, a to zejména s využitím *konvoluce*. Jde o matematický operátor, který obecně zpracovává dvě funkce a je dán vztahem:

$$(f * g)(x) = \int_{-\infty}^{\infty} f(\alpha)g(x - \alpha)d\alpha. \quad (3.31)$$

Funkce $g(x)$ se nazývá konvoluční jádro. Hodnota konvoluce funkce f s jádrem g v bodě x je integrál ze součinu funkce f s otočenou funkcí konvolučního jádra. Integrační proměnná α má v argumentu konvolučního jádra $g(x - \alpha)$ záporné znaménko. Pomocí konvoluce můžeme popsat systém, chceme-li se vyhnout diferenciálním rovnicím (viz výše). [17]

Krevní řečiště zde není chápáno jako jeden samostatný kompartment, ale je určeno krevním tokem Q . Tok Q prostupuje sérií po sobě jdoucích kompartmentů, do kterých léčivo z krve proniká difuzí. Každý kompartment je definován distribučním objemem V_i (i nabývá hodnot $1, 2, \dots, n$ podle toho, kolik kompartmentů se v sérii nachází) a přenosovou funkcí $h_i(t)$, viz Obrázek 7. Tato funkce ovlivňuje průchod látek kompartmentem a představuje koncentraci látky v čase t jako odezvu na aplikovaný ideální bolus látky. [16] Přenosová funkce je obecně popsána následující rovnicí:

$$h_i(t) = \frac{1}{\tau_i} \cdot e^{\frac{-t}{\tau_i}}, \quad (3.32)$$

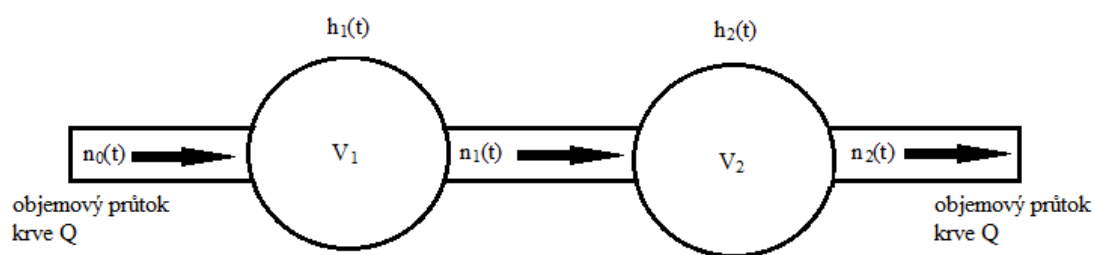
kde veličina τ_i je časová konstanta. Tato veličina hraje hlavní roli v případě popisu nejjednodušších modelů, protože jsou určeny právě tímto jedním časovým parametrem. U složitějších modelů se počítá s více parametry. [16]

Konstanta vyjadřuje přechod látky do kompartmentů a je definována jako poměr distribučního objemu V_i a objemového průtoku Q :

$$\tau_i = \frac{V_i}{Q}. \quad (3.33)$$

Tok látky Q vstupující do kompartmentu je dán obecně výrazem $n_{i-1}(t)$ a označuje se jako vstupní funkce. Abychom získali funkci výstupní $n_i(t)$, je potřeba aplikovat na vstupní funkci konvoluci, protože tok látky přes kompartmenty je ovlivňován jeho vlastnostmi definovanými jako přenosová funkce $h_i(t)$. Výstupní funkce je tedy popsána následující rovnicí s využitím konvoluční operace:

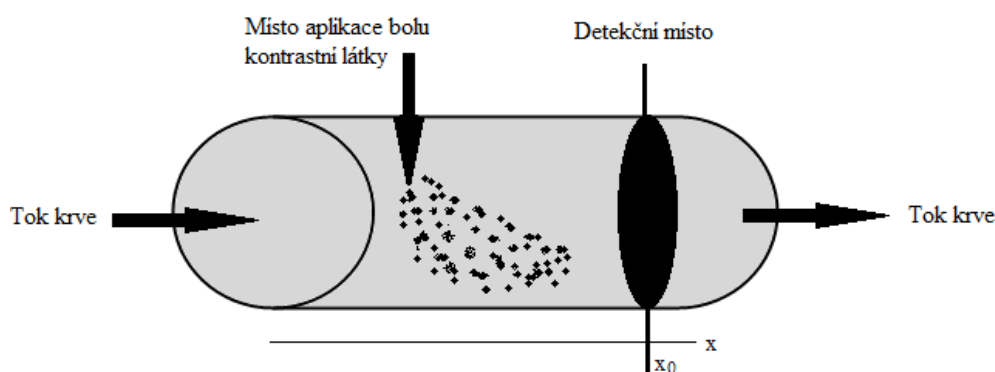
$$n_i(t) = n_{i-1}(t) * h_i(t). \quad [16] \quad (3.34)$$



Obrázek 7 Blokové schéma průtoku krve přes kompartmenty popsáno pomocí konvoluce

3.2.4 LDRW model

LDRW model (z angl. „*Local Density Random Walk Model*“) vychází z principu kompartmentové analýzy a jde o další model, pomocí něhož můžeme aproximovat naměřená data a diluční křivku. Experimentální model popisuje aplikaci sledované kontrastní látky do rovné a nekonečně dlouhé trubice, kde proudí kapalina (př. krev) o konstantní rychlosti u , viz Obrázek 8. [20]



Obrázek 8 Schéma LDRW modelu

Předpokládá se rychlý bolus látky (modelovaný jako Diracův impulz), jehož částice vykonávají Brownův pohyb a interagují s látkou uvnitř trubice pružnou srážkou. Obecně lze označit čas aplikace bolu jako t_0 a místo aplikace jako $x(t_0)$, kdy obě tyto veličiny jsou rovny nule. [20] Zaměříme-li se na pohyb pouze jedné částice, můžeme její pohyb $X(nT)$ v čase nT popsat pomocí stochastického procesu dle rovnice:

$$X(nT) = \sum_{i=1}^n S(iT), \quad (3.35)$$

kde veličina S reprezentuje náhodnou proměnnou, která udává vzdálenost částice uraženou za časový interval T . V důsledku Brownova pohybu je každý krok $S(iT)$ nezávislý na předchozím a $X(nT)$ lze označit jako Markovův proces, tzn. stochastický proces užívaný v pravděpodobnosti, který říká, že v každém stavu daného procesu je pravděpodobnost navštívení dalších stavů nezávislá na dříve navštívených stavech. Proto můžeme pro zvyšující se n (nebo snižující T) aplikovat *Centrální limitní větu* na proces $X(nT)$. Pravděpodobnostní hustota funkce náhodné proměnné X v čase nT je tedy popsána rovnicí:

$$W(x, nT) = \frac{1}{\sqrt{2\pi n\sigma^2}} e^{-\frac{(x-n\mu)^2}{2n\sigma^2}}. \quad (3.36)$$

Výrazy μ a σ jsou příslušné průměrné a směrodatné odchylky proměnné S . [20]

Pokud uvažujeme kontinuální čas $t = nT$ (T je nekonečně malé), tak předchozí rovnice může být vyjádřena pomocí Wienerovského procesu:

$$W(x, t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi t\alpha}} e^{-\frac{(x-tu)^2}{2t\alpha}}, \quad (3.37)$$

kde se symbol α rovná výrazu σ^2/T a symbol $u = \mu/T$. [20]

Koncentrace indikátoru $C(x, t)$ je určena pomocí výrazu $(m/A) W(x, t)$, kdy m vyjadřuje množství vstříknuté kontrastní látky a A značí úsek trubice. Koncentraci lze popsat pomocí normálního rozdělení, kdy se částice látky pohybují podél trubice se stejnou rychlostí jako nosič (rovný tu) a šíří se s rozptylem, jenž odpovídá lineární funkci času (rozptyl je roven $t\alpha$). Uvážíme-li činitel $\alpha = 2D$ (D reprezentuje difúzní koeficient), pak koncentrace $C(x, t)$ je řešení jednodimenzionální parciální diferenciální rovnice:

$$\frac{\partial C(x,t)}{\partial t} = D \frac{\partial^2 C(x,t)}{\partial x^2} - u \frac{\partial C(x,t)}{\partial x}, \quad (3.38)$$

$$C(x, t) = \frac{m}{A} u_0(x), \quad (3.39)$$

$$\int_0^\infty C(x, t) dx = \frac{m}{A}. [20] \quad (3.40)$$

Rovnice (3.39) a (3.40) jsou mezní podmínky a vyjadřují hypotézu rychlé injekce a zákon zachování hmoty. Rovnice (3.38) reprezentuje vztah mezi statistickou a fyzikální interpretací dilučního průběhu. [20]

Při odvozování modelu pro křivku popisující závislost koncentrace indikátoru na čase (IDC) je potřeba zaměřit se na samotnou trubici a její detekční místo, kde je tedy koncentrace indikátoru hodnocena v závislosti na čase. Vzdálenost mezi místem vstříknutí injekce (bolu) a detekčním místem je určena výrazem $x = x_0 = u\mu$. Veličina μ vyjadřuje parametr MTT , tzn. čas potřebný k tomu, aby sledovanou oblast opustila polovina kontrastní látky (jeden z parametrů popsaných v úvodu kap. 3). Koncentrační křivka hodnocena ve vzdálenosti x_0 je pak ve tvaru:

$$C(t) = \frac{m}{\mu\Phi} e^{\lambda} \sqrt{\frac{\lambda\mu}{2\pi t}} e^{-\frac{\lambda}{2} \left(\frac{t}{\mu} + \frac{\mu}{t} \right)}, \quad (3.41)$$

kde $\Phi = uA$ značí průtok nosiče a $\lambda = \mu u^2/2D = \mu\Phi^2/2DA^2$ je parametr vztahující se k šikmosti křivky. Pro hodnotu $\lambda > 10$ je křivka nejvíce symetrická, ovšem pro $\lambda < 2$ je křivka velmi zkosená. To značí, že parametr λ úzce souvisí s časem difúze částic v prostředí a jeho hodnota bude ovlivněna dobou průtoku sledované látky do místa detekce. [20]

LDRW model souvisí s fyzikální interpretací dilučních dějů spojených s popisem mechaniky kapalin. Některé důležité vlastnosti parametru $C(t)$ slouží k odhadu dalších potřebných parametrů a to zejména průtoku a objemu. [20] Lze je odvodit z následujících rovnic:

$$\int_0^{\infty} C(t) dt = \frac{m}{\Phi}, \quad (3.42)$$

$$\frac{\int_0^{\infty} tC(t)dt}{\int_0^{\infty} C(t)dt} = \mu \left(1 + \frac{1}{\lambda} \right). \quad (3.43)$$

Průtok Φ se může přímo vypočítat z první uvedené rovnice pomocí jedné podané injekční dávky o známé hmotnosti m . Druhá rovnice se označuje jako parametr MRT (z angl. „*Mean Residence Time*“), který vymezuje časový okamžik od injekčního podání kontrastní látky do místa detekce. [20]

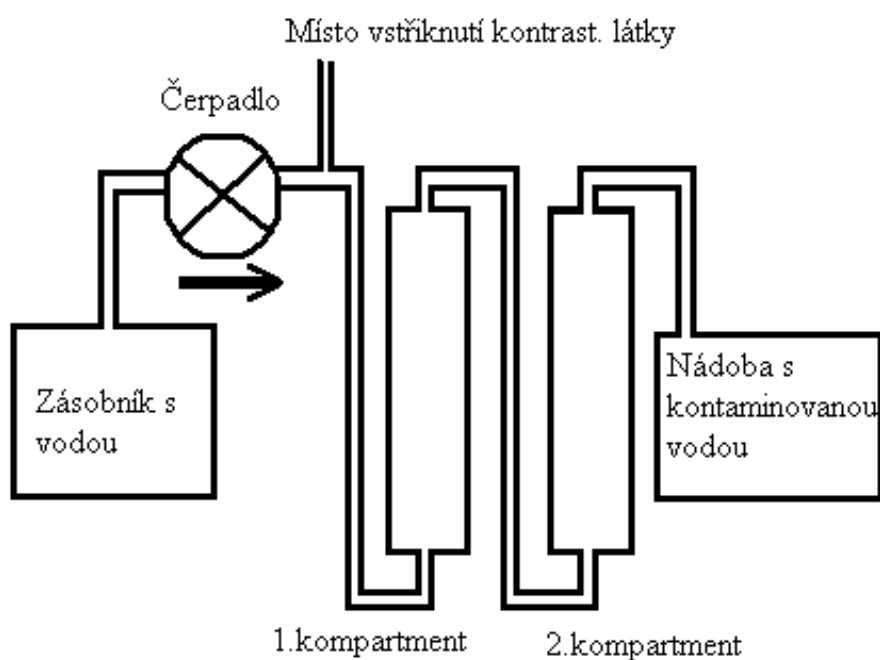
Posledním důležitým parametrem, který lze pomocí LDRW modelu vyjádřit, je parametr TTP , tedy

$$TTP = \mu \cdot (2\lambda)^{-1}(\sqrt{1 + 4\lambda^2} - 1). [10] \quad (3.44)$$

4. Fantomový přípravek pro měření koncentračních křivek

Demonstrativní měření se provádělo ve školní laboratoři pro takové účely určené. Pro měření bylo nutné sestavit přípravek, který by splňoval určité vlastnosti pro získání požadovaných koncentračních křivek. Bylo potřeba provést dokonalé utěsnění, aby nedocházelo ke ztrátám v objemu protékající kapaliny v přípravku, což by mělo za následek naměření nekvalitních a nepoužitelných výsledků. Dále musel být zajištěn plynulý průtok v celém přípravku a také se muselo vybrat vhodné místo pro vstříknutí kontrastní látky. Posledním bodem byla realizace samotného snímání průtoku kontrastní látky soustavou. [7]

Celá měřicí soustava byla navržena a sestavena podle schématu na Obrázek 10. Skládala se z nádoby s destilovanou vodou, čímž byl obstarán průtok kapaliny. Na něm se podílela i peristaltická pumpa, která zajišťovala požadovanou kontinuálnost průtoku. Za ní byl ještě přidán buffer kvůli ustálení průtoku tekutiny. Na vstříknutí kontrastní látky se použil třícestný ventil umožňující připevnění injekční stříkačky právě s kontrastní látkou. Veškerá kontaminovaná voda kontrastní látkou byla vháněna do druhé sběrné nádoby. Takto sestavený přípravek simuloval dvoukompartmentový model. První kompartiment odpovídal vstříknutí kontrastní látky a smísení s tekutinou, druhý simuloval již průtok danou oblastí zájmu (což odpovídá např. tkáni nebo orgánu). Kompartimenty byly vyrobeny z polyvinylchloridové hadičky o určité délce a poloměru. Celá soustava byla propojena také pomocí hadiček, které v přeneseném slova smyslu reprezentují cévní řečiště.



Obrázek 9 Soustava komponentů pro měření diluční křivky

Jako kontrastní látka bylo použito modré potravinářské barvivo a bylo naředěno do roztoku v různých poměrech s destilovanou vodou.

Samotný pokus probíhal tak, že se zapnula peristaltická pumpa a vybrala se na ní hodnota průtoku, který udával rychlost proudící kapaliny v soustavě. Po ustálení průtoku se vstříkla pomocí injekční stříkačky přes třicícný ventil kontrastní látka (objem 2ml) do oběhu. Kontrastní látka tak postupně prošla celou soustavou od prvního kompartmentu, přes druhý, až doputovala do odpadní nádoby. Tímto bylo jedno pokusné měření ukončeno.

Snímací zařízení

Celkový průběh diluční metody byl zaznamenáván pomocí webkamery (viz Obrázek 11) a ve formátu videosekvence uložen do PC na následné zpracování a výpočet požadovaných koncentračních křivek. Data byla snímána kamerou od firmy *Microsoft* s širokoúhlým senzorem a s možností zaznamenávat video v *High Definition* (HD) 1080px kvalitě. To umožňuje nastavit kvalitu snímání až na rozlišení 1920x1080px.



Obrázek 10 Webkamera Microsoft LifeCam Studio určená pro snímání scény

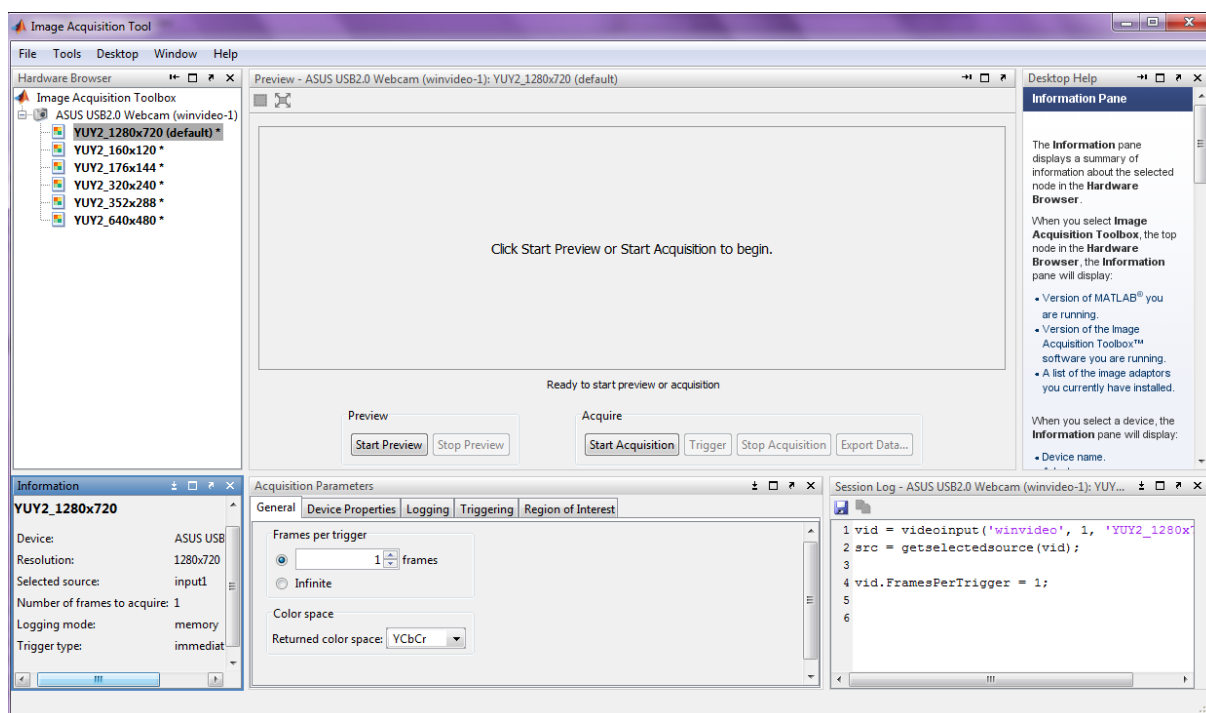
4.1 Program pro stanovení koncentračních křivek

V této kapitole je popsáno programové prostředí pro snímání průtoku diluční soustavou a výpočet koncentračních křivek, což je jeden z úkolů diplomové práce.

Snímání je provedeno pomocí předdefinované funkce „*Image Acquisition Toolbox*“ v programovacím prostředí Matlab. Výpočet koncentračních křivek je proveden pomocí programu vytvořeného v grafickém prostředí programu Matlab – GUI.

4.1.1 Image acquisition toolbox

Programové prostředí Matlab obsahuje soubor toolboxů, které obsahují funkce a prostředí pro snazší zpracování dat. V této práci je využito právě interaktivního prostředí umožňující nasnímat průběh distribuce barviva pomocí snímacího zařízení (viz Obrázek 11). Toto prostředí umožňuje i nastavení základních parametrů pro snímání. Prostředí lze vyvolat pomocí příkazu „*imaqtool*“. Image acquisition toolbox je složen z několika bloků, které budou níže rozeptány.



Obrázek 11 Image acquisition toolbox menu v prostředí Matlab

Hardware browser

Tento blok zobrazuje veškeré zařízení pro snímání obrazu připojené k počítači a podporované formáty snímání obrazu, ze kterých si lze vybrat, jakou kvalitou budou data snímána.

Preview

V tomto bloku lze nahrávat data, která chceme zvoleným zařízením nasnímat. Vyskytuje se zde 6 tlačítek s funkcemi umožňující práci snímání obrazu. Funkce nejdůležitějších tlačítek jsou popsány níže.

- **Start / Stop preview**

Slouží k otestování zařízení pro snímání dat, případně lze pomocí tohoto testu zjistit, jsou-li vhodně nastaveny světelné podmínky snímaného objektu a jak bude vypadat získaný obraz.

- **Start/ Stop acquisition**

Tato tlačítka slouží k zahájení a ukončení snímání dat.

- **Export data**

Umožňuje exportování nasnímaných dat do cílového formátu (*.mat, *.avi) nebo umístění (např. MatLab workspace).

Information

Zobrazuje veškeré informace o snímacím zařízení a nastavení vlastností snímání.

Acquisition Parameters

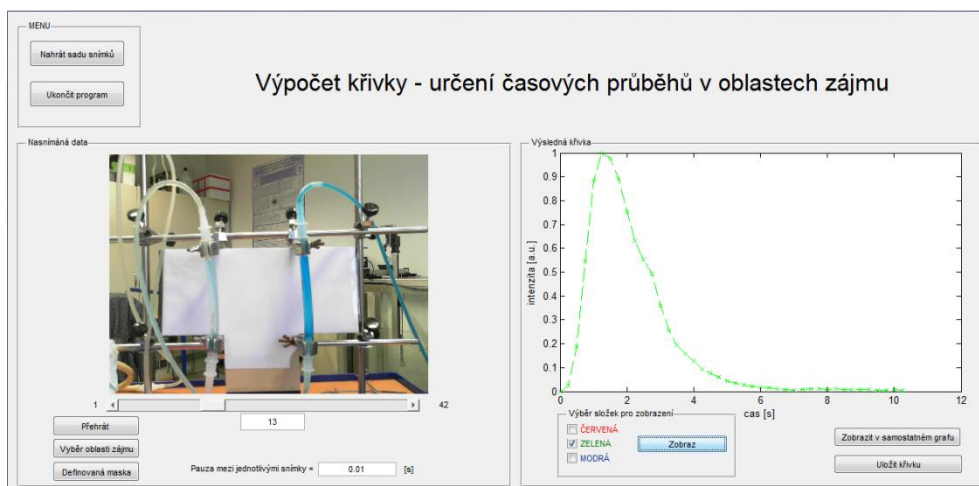
Zde je možné zvolit počet „*framů*“ (obrázků) za jednu sadu nasnímáných, případně zaškrtnutím možnosti „*Infinite*“ dojde k nepřetržitému snímání scény.

Session log

Zobrazuje historii použitých příkazů, které byly provedeny při nastavení a snímání dat.

4.1.2 Program na výpočet křivek

Vytvořený program v GUI (viz Obrázek 12) umožňuje načíst sadu dat nasnímaných ve výše popsaném programu. Z těchto dat dále vytvoří „koncentrační“ křivky. Nejedná se však o koncentrační křivky v pravém slova smyslu, jde pouze o vykreslení průměrné jasové hodnoty v oblasti zájmu pro každý barevný kanál. Program je složen ze tří základních bloků.



Obrázek 12 Uživatelské GUI rozhraní pro výpočet křivek

- **Menu**

Tento blok obsahuje tlačítko Nahrát sadu snímků, kterou se načte sada nasnímaných dat z Image Acquisition Toolbox, které se následně zpracují. Program je tvořen pro práci s buňkou, proto při zadání nebuděné struktury pravděpodobně dojde k ukončení funkce a nahlášení chyby. Druhé tlačítko „Ukončit program“ ukončí celý program.

- **Nasnímaná data**

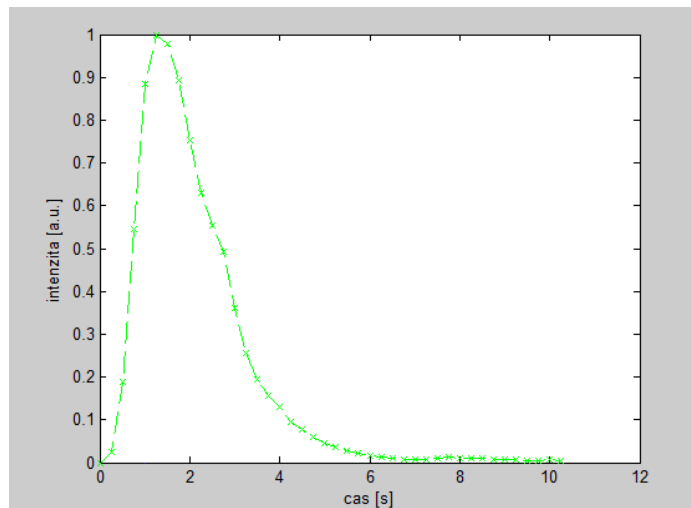
Tento blok zobrazuje nasnímaná data, která je možné prohlížet snímek po snímku nebo si je pomocí tlačítka „Přehrát“ přehrát, pauzu mezi jednotlivými snímky pro detailnější prostudování průtoku je možné nastavit v editovém oknu pod snímky. Pod tlačítkem umožňujícím přehrání videosekvence se vyskytuje další tlačítko s názvem „Výběr oblasti zájmu“. Tato metoda využívá funkce „roipoly“, která uživateli umožňuje vybrat jasové hodnoty pixelů, které leží ve zvoleném výběru. Tyto hodnoty jsou pro jednotlivé kanály sumovány a poděleny počtem pixelů, a tak získáme jednotlivé křivky. Poslední aplikací v bloku je tlačítko „Definovaná maska“. Tato funkce má již pevně nastavené hranice oblasti zájmu. Díky tomu se dá předejít chybám, které mohou být způsobeny při manuálním výběru oblasti, protože nelze pro každé další měření přesně odhadnout stejnou velikost předcházející aplikované masky. Nestejná velikost masky pro každé měření pak může způsobit celkově špatné srovnání výsledných křivek ze všech pokusů měření.

- **Výsledná křivka**

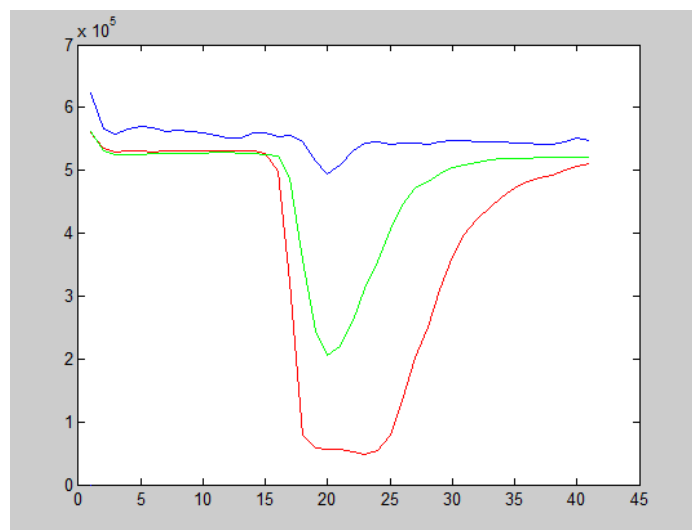
Tento blok zobrazuje výsledné křivky v grafu. Panel pod grafem umožňuje zobrazit jednotlivé průběhy pro barevné složky (červená, zelená, modrá) nebo kombinace těchto složek. Tím lze pohodlně porovnávat jednotlivé průběhy. Dalším tlačítkem s názvem „Zobrazit v samostatném grafu“ může tedy uživatel zobrazit průběhy v samostatném v grafu. Tím se vytvoří samostatný „Figure“, kde se zobrazí jak jednotlivé body, tak i jimi proložená křivka, a ve kterém bude možné detailněji pozorovat graf a využívat všech nástrojů pro jeho zobrazení. Posledním tlačítkem „Uložit křivku“ může uživatel uložit data. Výsledné průběhy jsou uloženy do jedné proměnné, která se ukládá v matlabovském formátu „*.mat“.

4.1.3 Úprava křivek do charakteristického tvaru

Na Obrázek 13 je výsledná finální křivka, která vyjadřuje průběh intenzity jasu v závislosti na čase. K získání takového průběhu je v programu GUI potřeba provést několik úprav. Vzhledem k dilučním modelům, popsaných v teoretické části práce, se vhodnému průběhu reprezentující diluční křivku pro další zpracování nejvíce přibližuje zelený kanál. Modrý kanál neproказuje totiž žádnou dynamiku systému vzhledem k použití modrého barviva při měření a červený průběh vykazuje příliš velkou saturaci.

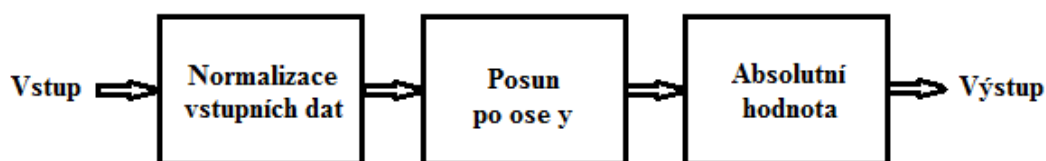


Obrázek 13 Graf znázorňující průběh intenzity jasu v závislosti na čase – výsledná křivka



Obrázek 14 Graf zobrazující původní neupravené průběhy jednotlivých barevných kanálů

Původní graf, který zobrazuje průběhy všech tří barevných kanálů, je na Obrázek 14. Takové průběhy je potřeba upravit a vybrat z nich pouze zelenou složku. Změny se provedou podle schématu na Obrázek 15.



Obrázek 15 Blokové schéma pro úpravy křivek

Cílem úprav je tedy získat křivku odpovídající teoretickému popisu (log-normální nebo gamma model křivky). Vstupem do celého procesu je časový průběh jasové hodnoty v zeleném kanále, který vznikl z naměřených dat po aplikaci definované masky. První blok „*Normalizace vstupních dat*“ zahrnuje dvě operace. První z nich je nalezení maximální hodnoty v daném průběhu (většinou se jedná o počáteční bod křivky). Podle této hodnoty je provedena druhá operace, tzn. samotná normalizace dat, tak, že každá hodnota průběhu je podělena právě nalezenou maximální hodnotou. Druhý blok „*Posun po ose y*“ zajistí posun křivky po ose y odečtením maximální hodnoty z nově vzniklých normalizovaných dat. Křivka se tak posune po ose y směrem dolů a její počátek bude začínat v bodě nula. Posun však způsobí, že některé hodnoty křivky budou nabývat záporných čísel. Tento jev se odstraní použitím absolutní hodnoty (třetí blok). Tím získáme výstup, tzn. upravenou křivku, která je oproti počátečnímu stavu v požadovaném převráceném tvaru.

Po sérii výše uvedených operací je dále potřeba zajistit, aby křivka začínala v bodě nula i na ose x. Dle dilučních modelů je začátek křivky charakterizován rychlým a strmým nárůstem, poté nastává pozvolnější pokles až k nulovým hodnotám (ten je způsobem

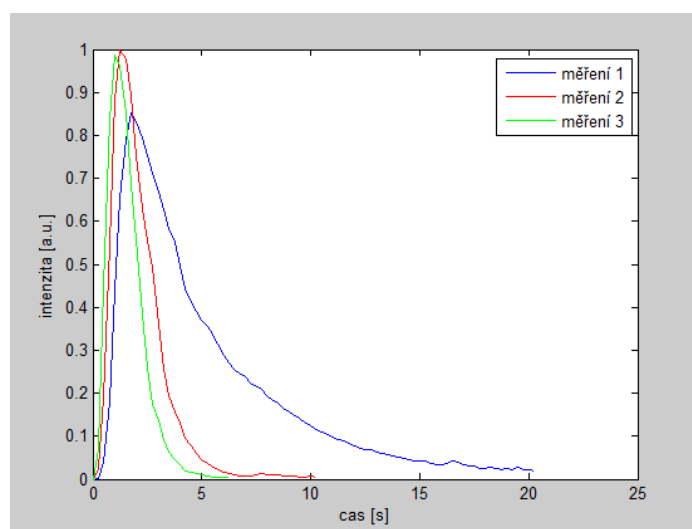
postupným vymýváním barviva). Křivka, kterou jsme získali pomocí úprav, však nezačíná strmým vzestupem, ale obsahuje hodnoty popsané parametrem t_0 . Jde o dobu, která odpovídá časovému intervalu, jenž začíná nástřikem kontrastní látky a končí v době detekce jejích prvních částic. Proto je potřeba takovou část odseparovat, abychom se přiblížili požadovanému ideálnímu průběhu křivky. Odstranění doby t_0 se provede manuálně z grafu odečtením hodnot na ose x pro každý zelený kanál.

4.2 Vyhodnocení křivek pro další operace

Bylo provedeno celkem šest pokusných měření rozdělených do dvou sérií. V první sérii se aplikovaly injekční stříkačkou do systému 2ml roztoku (kontrastní látky), který vznikl smícháním 1g barviva s 50 ml destilované vody. Pro každý pokus se poté měnila rychlost průtoku na peristaltické pumpě. Průtoky byly nastaveny postupně na hodnoty 2 (160ml/min), 3 (260ml/min) a 4 (322ml/min). Čím byla tato hodnota vyšší, tím také docházelo k rychlejšímu proudění. Ve druhé sérii se aplikoval roztok o stejném objemu, tzn. 2ml, vzniknuvší smícháním 0,5g barviva s 50ml destilované vody. Průtoky se postupně měnily stejně jako u první série. Výsledné průběhy zeleného kanálu jednotlivých měření byly vykresleny (už po normalizaci dat) pomocí programu v GUI a jsou rozděleny podle koncentrace aplikované kontrastní látky:

- **1g barviva + 50ml H₂O**

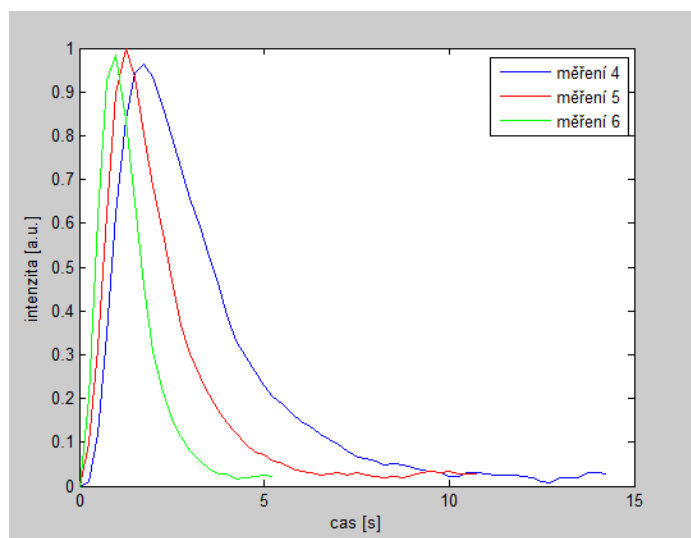
Na **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.** jsou vykresleny jednotlivé průběhy první série měření. U prvního pokusu byl průtok nastaven na hodnotu 2 a značí jej modrá křivka. U druhého pokusu se změnil průtok na hodnotu 3, průběh je vyjádřen červenou křivkou. Třetí pokus byl proveden pro průtok s hodnotou 4, křivka průběhu je vykreslena zeleně.



Obrázek 16 Graf znázorňující jednotlivé průběhy zeleného kanálu pořízené v první sérii měření

- **0,5g barviva + 50ml H₂O**

Obrázek 17 znázorňuje jednotlivé průběhy zeleného kanálu, které byly pořízeny při druhé sérii pokusných měření. Modrá křivka znázorňuje průběh měření č. 4, kdy byl průtok nastaven na hodnotu 2. Červená křivka odpovídá průběhu měření č. 5 s nastaveným průtokem na hodnotu 3 a zelená křivka je vyjádřením posledního průběhu měření (č. 6) s průtokem hodnoty 4.



Obrázek 17 Graf znázorňující jednotlivé průběhy zeleného kanálu pořízené ve druhé sérii měření

Pomocí grafů s vykreslenými průběhy jednotlivých měření můžeme nyní zjistit, jak se mění hodnoty maxima v závislosti na koncentraci roztoku kontrastní látky, a určit, jestli jsou křivky vůči sobě lineární či nikoliv. Srovnáme-li průběhy první a druhé série, tak vidíme, že křivky v první sérii dosahují maxima při vyšších hodnotách než křivky v druhé sérii (viz osa y), to je způsobeno právě rozdílnou koncentrací. Vzestup a strmost křivky jsou dány hodnotou průtoku. Jde o přímou úměru, tzn. čím je zvolený průtok rychlejší, tím má křivka rychlejší a strmější vzestup a také dosahuje maxima rychleji. Pokles křivky vyjadřuje, za jak dlouho se barvivo ze sledované oblasti vymylo. Čím je průtok pomalejší, tím se barvivo vymývá pomaleji, což zabere samozřejmě delší dobu (viz osa x). Z těchto poznatků lze odvodit, že všechny křivky jsou vůči sobě lineární. Pro další kroky spojené se zadáním diplomové práce byly vybrány křivky reprezentující průběh pokusných měření č. 4, 5 a 6, neboť odpovídají výrazněji popisu teoretických modelů než křivky vyhodnocené z první série měření.

5. Analýza naměřených dat

Prokládání naměřených dat, respektive dat tvořících koncentrační křivky, je důležité a hlavně potřebné kvůli odhadu požadovaných perfuzních parametrů (*MTT* a *TTP*). V této kapitole jsou popsány operace, které vedou k proložení naměřených experimentálních dat, díky nimž lze poté odhadnout perfuzní parametry. Je potřeba vytvořit funkce, které co nejvěrohodněji prokládají naměřená data. Cílem je získat vztahy mezi proměnnými, jež definují danou funkci, čehož se v perfuzní analýze využívá k přesnému stanovení perfuzních parametrů. Pro aproximaci experimentálních dat se využívají nejčastěji nelineární průběhy funkcí popsané v kapitole 3. Matematický popis modelů je známý, jejich průběh však závisí na vnitřních parametrech funkce, a proto je potřeba vytvořit skripty, které dokážou stanovit parametry modelů co nejpresněji vzhledem k průběhu reálně naměřených dat. Takový proces se nazývá *optimalizace funkce*.

5.1 Obecný popis procesu optimalizace

Optimalizace je proces hledání nejvhodnějšího (optimálního) řešení určitého problému. Při tomto procesu měníme tzv. stavové proměnné optimalizovaného objektu a sledujeme, jaký vliv má změna proměnných na výsledné parametry systému. Odchylka aktuálních parametrů systému od parametrů žádaných v závislosti na stavových proměnných systému je popisována *kriteriální* (účelovou) *funkcí*. Optimalizační úloha hledá takové řešení (stavové proměnné) pro parametry, aby zkoumaná kriteriální funkce nabývala co nejmenší nebo největší hodnoty. Samotnou optimalizaci lze pak chápat jako hledání minima nebo maxima kriteriální funkce změnou hodnot stavových proměnných. Jelikož se při aproximaci budeme snažit snížit odchylku teoretického modelu od naměřených dat na co možná nejnížší úroveň, tak je úloha dále definována pouze pro hledání minima. [15]

Maxima a minima (tzv. *extrémy* funkce) lze nalézt u takových funkcí, u kterých existuje první a druhá derivace. Pokud je kriteriální funkce jednorozměrná, což znamená, že má pouze jednu proměnnou, tak hledání extrémů vychází z určení derivace pro „podezřelý“ bod. Je-li pro podezřelý bod hodnota první derivace v bodě x rovna nule, jedná se o tzv. *stacionární bod*, ve kterém se nachází extrém funkce. Minimum je nalezeno v případě, kdy je funkce na daném intervalu konvexní a pro každý bod v intervalu pak platí, že hodnota druhé derivace bodu x je menší než nula. [15]

Extrémy funkce lze nalézt také u kriteriální funkce, která je vícerozměrná (má více proměnných), jde ovšem o složitější výpočetní postup, než tomu bylo u funkce jednorozměrné. Jednoduché derivace jsou nahrazeny derivacemi parciálními podle počtu proměnných dané funkce. Vektor parciálních derivací pro funkci o n proměnných se poté nazývá *gradientem* kriteriální funkce a je vyjádřen dle následující rovnice:

$$\bar{\nabla} f(x_1, \dots, x_n) = \left(\frac{\partial f}{\partial x_1}, \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n} \right). \quad [15] \quad (5.1)$$

Obdobný postup jako u jednorozměrné funkce lze pak použít i zde pro určení konvexnosti a konkávnosti. Druhé derivace pak přechází až na druhé parciální derivace vícerozměrné funkce a jejich vyjádřením je tzv. *Hessova* matice ve tvaru:

$$H(f) = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_n} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n^2} \end{bmatrix}. \quad [15] \quad (5.2)$$

Pomocí vztahů (6.1) a (6.2) lze pak stanovit lokální extrémy vícerozměrné funkce. Pokud platí podmínka, že $H(f)$ je pozitivně definitní matice (tj. symetrická s vlastními hodnotami větší jak nula) a $\text{grad } f(x) = 0$, pak se v bodě x nachází lokální minimum. [15]

5.2 Aproximace dat v Matlabu

Pro aproximaci naměřených dat jsou v Matlabu vytvořeny celkem tři hlavní skripty podle toho, který matematický model pro aproximaci využívají, a jsou uloženy v následujícím znění:

- *logn_prolozeni.m*
- *gamma_prolozeni.m*
- *ldrw_prolozeni.m*

K otestování jednotlivých skriptů se použijí data, která byla pořízena při pokusném měření. Jak již bylo řečeno, jedná se o křivky č. 4, 5 a 6, jejichž hodnoty se ukládají pomocí programu v GUI („*dilucni_krivka.fig*“) v matlabovském formátu „*.mat“.

Hlavní úlohou všech skriptů je provést optimalizaci, vykreslit proložená a naměřená data do grafu a určit přesné hodnoty hledaných parametrů, díky nimž poté můžeme odhadnout perfuzní parametry *MTT* a *TTP*.

Pomocné funkce *dilfce_.m*

Optimalizace probíhá na základě toho, že se minimalizuje součet čtverců odchylek mezi naměřenými a modelovanými daty. Aby mohlo k takové minimalizaci dojít, tak bylo potřeba vytvořit další funkce. Tyto funkce se dají nazvat jako pomocné a jsou rozděleny do tří souborů:

- *dilfce_logn.m*
- *dilfce_gamma.m*
- *dilfce_ldrw.m*

Každá z uvedených funkcí vrací pro hodnoty parametrů a pro naměřené hodnoty odchylku matematického modelu od naměřených hodnot, hlavička funkce vypadá následovně:

```
function [krit] = dilfce_gamma(x,ydata,Ts)
```

Vstupní proměnná „*x*“ značí hodnoty pro počáteční odhad parametrů, „*ydata*“ jsou experimentálně naměřená data a „*Ts*“ odpovídá za vzorkování. Zmíněná odchylka matematického modelu je zde reprezentována výstupní hodnotou zvanou „*krit*“ a počítána jako suma součtu čtverců odchylek dle naprogramovaného vztahu:

```
krit = 1e4*sum((F-ydata).^2)
```

Výraz „*F*“ reprezentuje rovnici matematického modelu (log-normálního, gamma nebo LDRW), kterým je prokládání prováděno, a podle toho dosazujeme takové parametry, které se ve vztahu daného modelu nachází (hodnoty těchto parametrů jsou počáteční odhady, tzn. vstupní hodnoty *x*).

Jelikož jsou pomocné funkce volány z hlavních skriptů obsahující proces optimalizace, tak jsou jejich vstupní hodnoty právě definované v hlavním skriptu. Pomocná funkce pouze „mimo“ vypočítá potřebnou odchylku, jejíž hodnota je dále zpracována zase v hlavním skriptu.

Proces optimalizace

Samotná optimalizace probíhá pomocí funkce „*fminunc*“, která upravuje parametry modelu tak, aby byl součet čtverců odchylek naměřených a modelovaných dat co nejmenší. Funkce je tedy určena pro hledání minima vícerozměrné funkce s počátečním odhadem a ve skriptu je zadána jako:

```
[x,hodnota] = fminunc(fcn_handle,x0,options)
```

Zaměřme se nyní na vstupní hodnoty. Parametr *x0* je vektor předávající hodnoty odhadu parametrů. Výraz „*fcn_handle*“ zajišťuje referenční volání pomocných funkcí (př. *dilfce_gamma.m*). Externí pomocná funkce je opakovaně volána při každém iteračním kroku v procesu optimalizace. Výstupem v každém iteračním kroku je vektor, což je výraz „*krit*“ (viz výše). Ten se opakovaně předává optimalizačnímu algoritmu, dokud nedojde k nalezení minima.

Parametr „*options*“ je definován pomocí příkazu „*optimset*“. Tento příkaz vytváří strukturu textových řetězců a hodnot, které umožňují nastavení optimalizační úlohy. Zde jsou vybrána a použita nastavení pro některé důležité parametry:

- $TolX - 1e^{-20}$
- $TolFun - 1e^{-20}$
- $DiffMinChange - 1e^{-20}$
- $DiffMaxChange - 1e^{-10}$
- $DerivativeCheck - on$
- $MaxIter - 200$

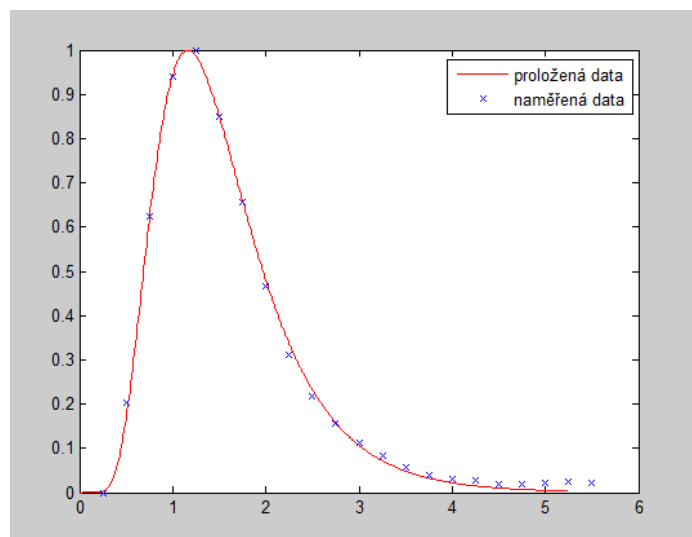
Parametry $TolFun$ a $TolX$ udávají minimální požadovanou odchylku pro funkční hodnoty v závislosti na průběhu v čase. Hodnoty $DiffMaxChange$ a $DiffMinChange$ jsou nastaveny tak, aby vyhovovaly rozsahu hodnot vstupních dat po normalizaci. Parametr $DerivativeCheck$ je zde zaveden pouze pro kontrolu výpočtů, jsou-li prováděny uživatelem. $MaxIter$ nastavuje maximální, které mohou proběhnout, poté ukončuje výpočet.

Výstupem funkce „ $fminunc$ “ jsou parametry „ x “ a „ $hodnota$ “. Parametr „ x “ udává jednotlivé parametry daného log-normálního (μ a σ), gamma (α a β) nebo LDRW (λ a μ) modelu a „ $hodnota$ “ je suma odchylek, která se minimalizuje.

5.3 Vyhodnocení aproximovaných dat

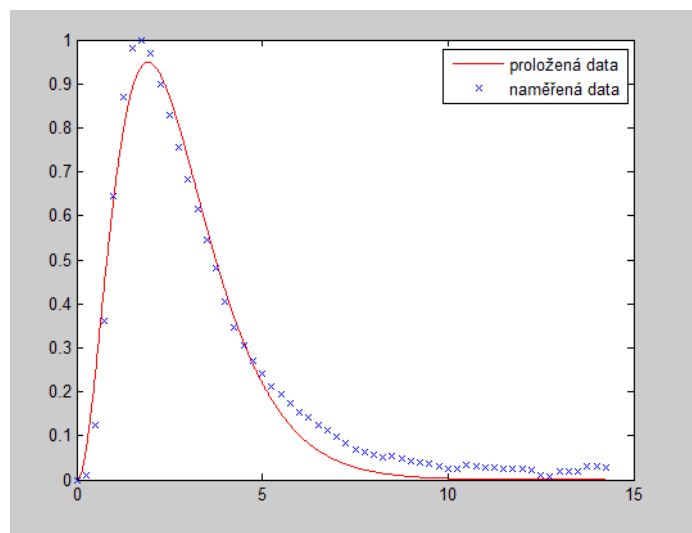
Pomocí naprogramovaných skriptů v programu Matlab byl na koncentrační křivky postupně aplikován model log-normální, gamma a LDRW, dále byl proveden výpočet parametrů, díky nimž můžeme vypočítat perfuzní parametry MTT a TTP. Data, která byla proložena, odpovídají koncentračním křivkám při experimentálním měření na fantomovém přípravku. Konkrétně byly aproximovány křivky zobrazující průběh čtvrtého, pátého a šestého měření.

Na Obrázek 18 je graf, který znázorňuje aproximaci naměřených dat. Tato data reprezentují koncentrační křivku získanou při šestém pokusném měření. Její průběh je vyobrazen pouze pomocí bodů, aby bylo lépe vidět proložení zvoleným modelem. Zde byl použit log-normální model a jeho průběh je zobrazen červenou křivkou. Z obrázku je patrné, že zvolený model v tomto případě approximoval naměřená data s poměrně velkou přesností.



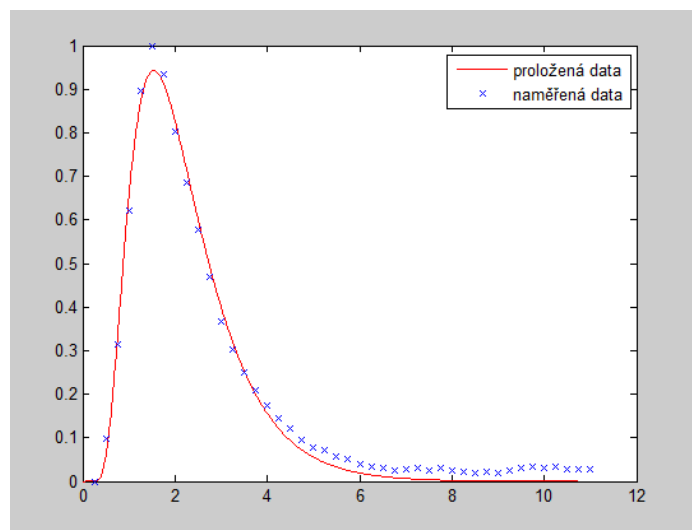
Obrázek 18 Graf znázorňující proložení dat pomocí log-normálního modelu

Na Obrázek 19 je ukázka další aproximace naměřených dat. Byla proložena data reprezentující průběh čtvrtého pokusného měření modelem gamma. Je patrné, že model gamma nevykazuje tak dobré proložení, jako tomu bylo u modelu log-normálního. Gamma funkce zde poněkud zaostává ve strmosti počáteční fáze křivky a dochází tak ke větším odchylkám v hodnotách maxima. Špatné proložení hodnot lze pozorovat i v konečné fázi křivky, kde dochází k vymývání barviva. Hodnoty aproximované křivky se naměřeným datům přibližují jen vzdáleně.



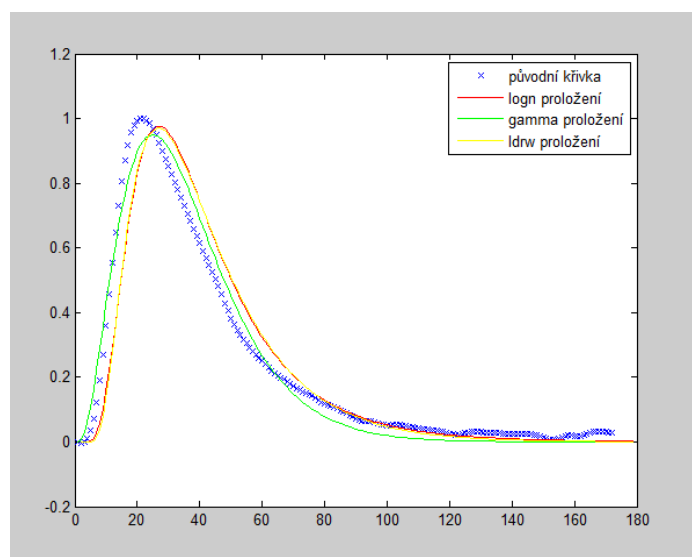
Obrázek 19 Graf znázorňující proložení dat pomocí gamma modelu

Posledním modelem určeným k aproximaci dat je model LDRW. Na Obrázek 20 jsou proložena data reprezentující páté pokusné měření. Lze vypořádat, že model LDRW prokládá experimentální data podobně jako log-normální model. Ovšem stejně jako je tomu u gamma modelu, tak i LDRW model zaostává v přesném proložení maximální hodnoty u naměřených dat.



Obrázek 20 Graf znázorňující proložení dat pomocí LDRW modelu

Na Obrázek 21 jsou znázorněny aproximace všech tří modelů pro jeden průběh koncentrační křivky, jenž umožňuje lepší srovnání proložení jednotlivými modely.



Obrázek 21 Graf znázorňující proložení dat modelem log-normálním, gamma a LDRW

5.3.1 Odhad perfuzních parametrů MTT a TTP

Perfuzní parametry MTT a TTP pro každý ze tří modelů jsou odhadovány podle vzorců popsanych v teoretické části diplomové práce. Hodnoty těchto parametrů jsou přímo vypočítány v naprogramovaných skriptech *logn_prolozeni.m*, *gamma_prolozeni.m* a *ldrw_prolozeni.m* a společně s grafy (viz výše) jsou výstupem těchto skriptů.

Perfuzní parametry jsou uvedeny v Tabulka 1. Sloupec „Data“ značí, pro kterou koncentrační křivku jsou parametry MTT a TTP vypočítány, tzn. pro které pokusné měření. Parametr t_0 značí čas, který byl odečten při úpravě křivky v kapitole 4.1.3. Tato hodnota

nesmí být ovšem úplně zanedbána. Ačkoliv byl čas t_0 při výpočtu koncentračních křivek odseparován z důvodu ideálního průběhu podle matematických modelů, tak nyní tuto hodnotu při celkovém vyhodnocení musíme brát opět v potaz.

Výsledný parametr MTT se totiž spočítá tak, že k vypočtenému parametru MTT z tabulky přičteme hodnotu času t_0 . Tím dostaneme reálný parametr MTT vyplývající z experimentálního měření.

| Data | Typ proložení | MTT | TTP | Průtok | t0 |
|----------|---------------|-----------|-----------|-----------|-------|
| křivka 4 | lognormální | 3,400642 | 1,9259606 | 160ml/min | 3,75s |
| křivka 4 | gamma | 2,7676322 | 1,9209123 | 160ml/min | 3,75s |
| křivka 4 | ldrw | 2,4145009 | 2,0482084 | 160ml/min | 3,75s |
| křivka 5 | lognormální | 2,2499245 | 1,5326954 | 260ml/min | 3s |
| křivka 5 | gamma | 1,865318 | 1,3355388 | 260ml/min | 3s |
| křivka 5 | ldrw | 1,7455939 | 1,5277739 | 260ml/min | 3s |
| křivka 6 | lognormální | 1,5353734 | 1,1966634 | 322ml/min | 3s |
| křivka 6 | gamma | 1,2576622 | 0,9224845 | 322ml/min | 3s |
| křivka 6 | ldrw | 1,2756645 | 1,1464782 | 322ml/min | 3s |

Tabulka 1 Vypočítané perfuzní parametry MTT a TTP pro jednotlivé křivky

| Průtok | Objem | MTT [s] |
|-----------|-------|---------|
| 160ml/min | 28 ml | 10,3703 |
| 260ml/min | 28 ml | 6,5116 |
| 322ml/min | 28 ml | 5,2239 |

Tabulka 2 Teoretické hodnoty parametru MTT

V Chyba! Nenalezen zdroj odkazů. jsou uvedeny hodnoty parametru MTT, který je počítán podle vzorce [20]:

$$MTT = \frac{V}{F}, \quad (5.3)$$

kde veličina F značí objem průtoku v jednotkách [ml/min], který byl při experimentálním měření určen peristaltickou pumpou. Veličina V je objem fantomového přípravku vytyčený od místa aplikace kontrastní látky (místo vstříknutí) po místo, kde docházelo k detekci částic

(ROI). Objem byl vypočítán z rozměrů použitých hadiček. Jedná se pouze o hodnoty teoretické, nepodložené žádným experimentem.

Srovnáme-li teoretické hodnoty MTT s hodnotami MTT určenými pomocí experimentu, tak již na první pohled zjistíme, že se od sebe velmi liší. V ideálním případě by měly být velmi podobné, ba dokonce téměř stejné. Míra odlišností je dána nepřesnostmi při provádění samotného experimentu a také ve vyhodnocení.

6. Závěr

V rámci diplomové práce bylo jedním z úkolů seznámit se s metodami používanými v perfuzním zobrazování, kam patří zobrazování pomocí modalit jako je ultrasonografie, výpočetní tomografie a nukleární medicína. Tyto metody jsou popsány v teoretické části diplomové práce.

Cílem dalšího bodu bylo vytvoření fantomového přípravku pro snímání průtoku diluční metodou s využitím optického snímání distribuce kontrastní látky, kterou bylo potravinářské barvivo. Popis aparátu je znázorněn v kapitole 4. Přípravek byl úspěšně sestrojen podle schématu (viz Obrázek 10) a proběhlo několik pokusných měření, kdy se snímala videosekvence, tzn. časové průběhy distribuce barviva. Tato data byla dále zpracována v programovém prostředí Matlab a výstupem bylo stanovení koncentračních křivek. Křivky byly následně proloženy třemi modely pomocí funkcí vytvořených opět v Matlabu. Šlo o model log-normální, gamma a local density random walk. Z parametrů jednotlivých proložení pomocí zvolených modelů byly nakonec odhadnuty perfuzní parametry MTT a TTP.

Perfuzní parametry lze odhadnout i jiným postupem, tedy takovým, jenž využívá kompartmentovou analýzu a konvoluční vztah. Kompartmentová analýza je blíže specifikována v teoretické části práce a uvádí, že pomocí dvou naměřených křivek můžeme stanovit přenosovou funkci, která také slouží k odhadu perfuzního parametru MTT. Tento postup odhadu parametru MTT se nepodařil v diplomové práci zrealizovat.

Seznam literatury

- [1] KOLAR, R., JIRIK, R., HARABIS, V., MEZL, M., BARTOS, M.: *Advanced methods for perfusion analysis in echocardiography* Department of Biomedical Engineering, FEEC, Brno University of Technology, Czech republic. 2010. 5 s. ISSN: 0862-8408
- [2] MEZL, M., JIRIK R., HARABIS V., KOLAR R.: *Quantitative Ultrasound Perfusion Analysis In Vitro* Department of Biomedical Engineering, FEEC, VUT, Brno, Czech Republic. 2000. 451 s. ISBN 471-915-475.
- [3] WILHELM, Z.: *Stručný přehled fyziologie člověka pro bakalářské studijní programy* Masarykova univerzita v Brně, Brno, 2005. 115 s. ISBN 80-210-2837-8
- [4] KOLÁŘ, R.: *Lékařská diagnostická technika* 2007. ISBN: ABM 07-91.
- [5] JIŘÍK, J.: *Modely v biologii a epidemiologii*. Elektronická skripta FEKT VUT v Brně, 2006. 68s.
- [6] HEJČ, J.: *Simulace Farmakokinetických Modelů* Bakalářská práce, FEKT VUT Brno, 2010. 54 s.
- [7] POKORNÝ, P.: *Měření průtoku pomocí diluční metody* Bakalářská práce, FEKT VUT Brno 2011. 46 s.
- [8] LÍBAL, M.: *Využití dekonvoluce v perfuzním zobrazování* Diplomová práce, FEKT VUT Brno, 2009. 60 s.
- [9] HAVLÍK, J.: *Měření srdečního výdeje* [online], [cit. 2012-1-3]. Dostupné z: www.noel.feld.cvut.cz/vyu/x31zle/Lectures/.
- [10] STROUTHOS, C., LAMPASKIS, M., SBOROS, V., MCNEILLY, A., AVERKIOU, M.: *Indicator dilution models for the quantification of microvascular blood flow with bolus administration of ultrasound contrast agents*. IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control [online]. 2010, roč. 57, č. 6, s. 1296-1310 [cit. 2012-04-08]. ISSN 0885-3010. DOI: 10.1109/TUFFC.2010.1550. Dostupné z: www.iee.org
- [11] WWW stránky: *Power modulation, Pulse inversion imaging*. online. [cit. 2012-04-08], dostupné z: www.us-tip.com

- [12] MISCHI, M.: *Identification of Ultrasound Contrast Agent Dilution Systems for Ejection Fraction Measurements*. IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control [online]. 2005, roč. 52, č. 3, s. 11 [cit. 2012-04-08]. ISSN 0885-3010
- [13] KOLAR, R., JIRIK, R., HARABIS, V.: *Registration of Ultrasound Contrast Images for Perfusion Analysis*. IEEE International Ultrasonics Symposium Proceedings [online]. 2009, č. 1, s. 1251-1254 [cit. 2012-04-08]. DOI: 978-1-4244-4390-1/09.
- [14] ADAM, D., BURLA, E.: *Detection of ultrasound contrast agents in perfused myocardium*. [online]. 2000, roč. 12, s. 25-27 [cit. 2012-04-08]. DOI: 10.1109/CIC.2000.898446. Dostupné z: www.iee.org
- [15] TVRDÍK, J.: *Evoluční algoritmy*. Skripta, Přírodovědecká fakulta, Ostravská univerzita, 2004.
- [16] CHEN, X., SCHWARZ, K.Q., PHILLIPS, D.: *A Mathematical Model for the Assessment of Hemodynamic Parameters Using Quantitative Contrast Echocardiography*. [online]. 1998, roč. 45, č. 6, s. 754-765 [cit. 2012-05-08]. DOI: 0018-9294/98. Dostupné z: <http://www.ieee.org>
- [17] JAN, J., KOZUMPLIK, J., PROVAZNIK, I., SZAB O, Z. *Analysis of Biomedical Signals and Images* Brno: Brno University of Technology, VUTIUM Press, 2000. 408 s. ISBN 80-214-1610-6.
- [18] HOLČÍK, J.: *Modelování biologických systémů: (vybrané kapitoly)*. 1. vyd. Brno: VUT, 2001, 120 s. ISBN 80-214-2023-5
- [19] DOSTÁLEK, M. a kol.: *Farmakokinetika* 1. Vydání. Praha: Grada, 2006. 220 s. ISBN 80-247-1464-7.
- [20] CORNELIUS, T. L.: *Biomechanical systems technology* University of California, Angeles, USA, 2007. 328 s ISBN 978-981-270-981-3.
- [21] Kier, C., Toth, D., Meyer-Wiethe, K., Schindler, A., Cangur, H., Seidel, G., Aach, T.: *Cerebral Perfusion Imaging with Bolus Harmonic Imaging. Ultrasonic Imaging*, Ročník 5750, 2005.

- [22] ARDITI, M., FRINKING, P. J. A., ZHOU, X., ROGNIN, N.C.: *A New Formalism for the Quantification of Tissue Perfusion by the Destruction-Replenishment Method in Contrast Ultrasound Imaging*. [online]. 2006, roč. 53, č. 6, s. 1118-1129 [cit. 2012-05-09]. Dostupné z: www.ieee.org
- [23] NAVRÁTIL, L.: *Medicínská biofyzika*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2005, 524 s. ISBN 80-247-1152-4.
- [24] WWW stránky: *SPECT, PET*. online, [cit 12. 5. 2012], dostupné z: www.pet-spect.fbmi.cvut.cz/
- [25] WWW stránky: *Radionuclide Imaging*. online, [cit 12. 5. 2012], dostupné z: <http://www.merckmanuals.com/>
- [26] ASIT, P. K., HANI, N.A.: *Gated Myocardial Perfusion SPECT: Basic Principles, Technical Aspects, and Clinical Applications*. [online]. 2004, roč. 32, č. 4, 179–187 [cit. 2012-05-13]. Dostupné z: <http://tech.snmjournals.org>
- [27] WWW stránky: *PET*. online, [cit 13. 5. 2012], dostupné z: <http://www.lf.upol.cz/>